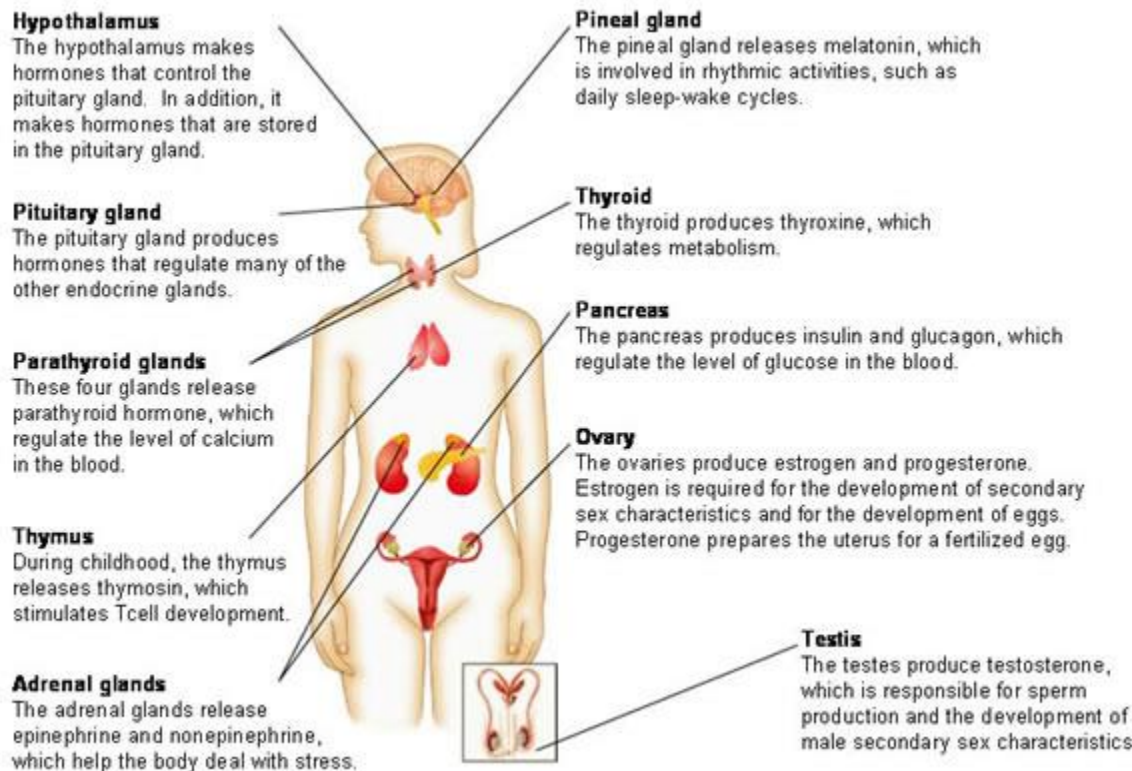


Hormony

Ing. Eva Benešová, Ph. D.
Eva.Benesova@vscht.cz

Hormony

Regulační molekuly tvořené v těle žlázami s vnitřní sekrecí a zajišťující koordinaci metabolických aktivit celého organismu.



Úzká součinnost
s nervovou soustavou
a imunitním systémem.

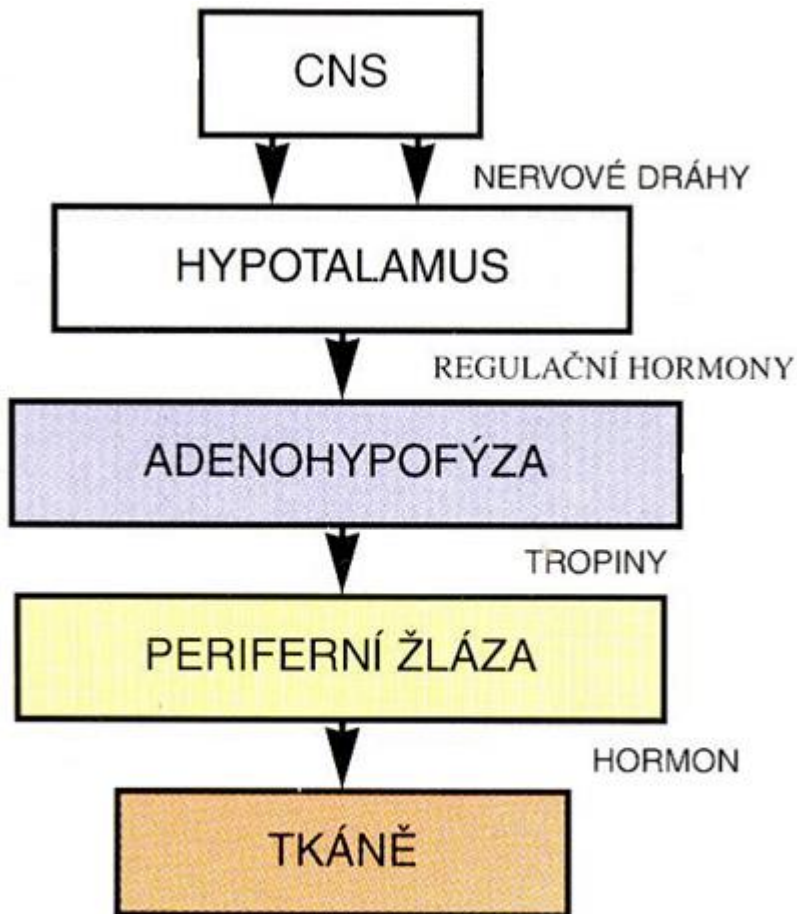
Problémy?
moc
málo
signalizační kaskáda

<https://ohgoshmygrades.files.wordpress.com/2014/11/09-endocrine-glands.jpg>

(7-10-2016)

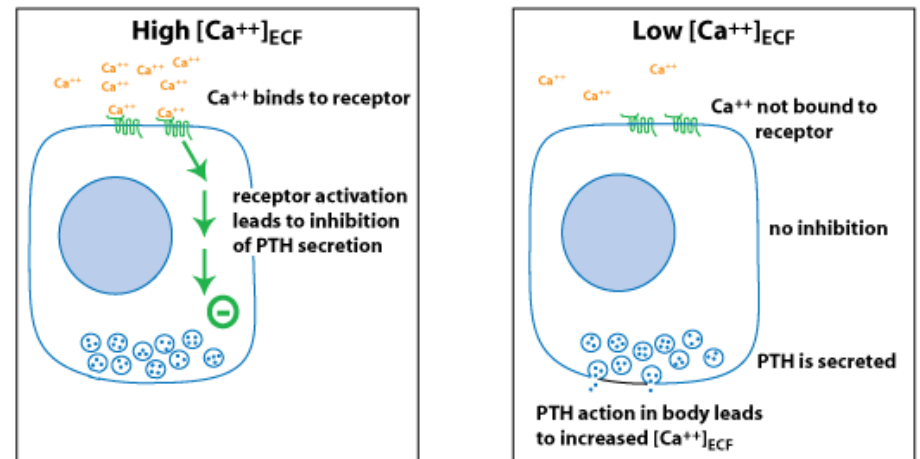
Regulace sekrece hormonů

Hierarchické uspořádání



Ne všichni mu podléhají.

Příštitná tělíska - parathormon



<https://courses.washington.edu/conj/bess/humoral/humoralregulation.htm>

(8.10.2016)

- Negativní zpětná vazba
- Pozitivní zpětná vazba
- Cyklické změny

Dělení hormonů dle chemické povahy

hormony peptidové a bílkovinné povahy !!!!!!!

hormony odvozené od aminokyselin

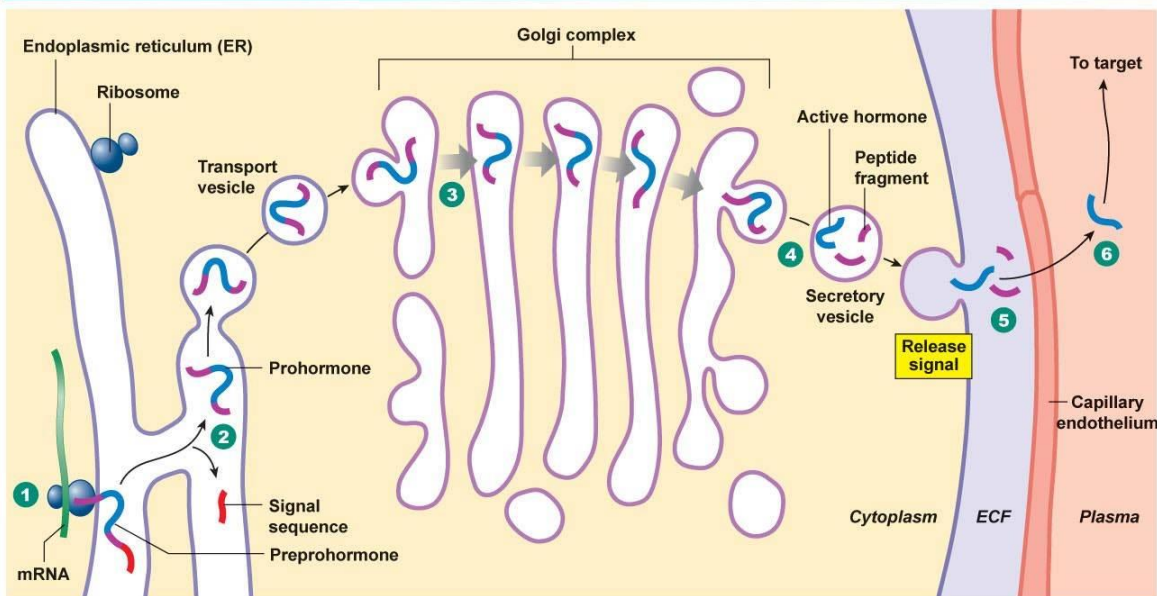
steroidní hormony

hormony odvozené od mastných kyselin

nízkomolekulární hormony

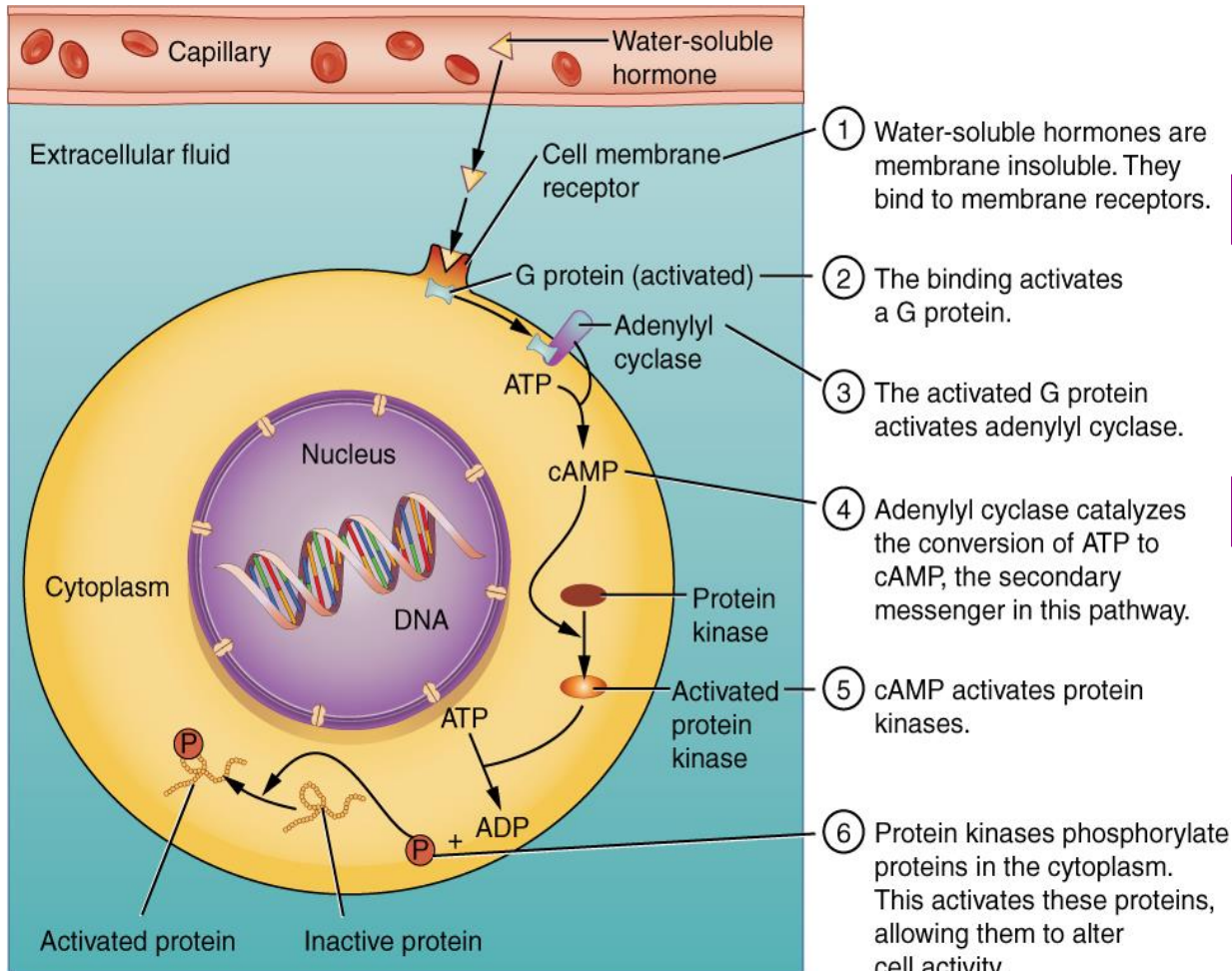
syntéza

- 1 Messenger RNA on the ribosomes binds amino acids into a peptide chain called a **preprohormone**. The chain is directed into the ER lumen by a **signal sequence** of amino acids.
- 2 Enzymes in the ER chop off the signal sequence, creating an inactive **prohormone**.
- 3 The prohormone passes from the ER through the Golgi complex.
- 4 Secretory vesicles containing enzymes and prohormone bud off the Golgi. The enzymes chop the prohormone into one or more active peptides plus additional peptide fragments.
- 5 The secretory vesicle releases its contents by exocytosis into the extracellular space.
- 6 The hormone moves into the circulation for transport to its target.



Copyright © 2009 Pearson Education, Inc.

Mechanismus účinku peptidových hormonů – Př: receptory spojené s G-proteiny



mají GTPasovou aktivitu
-podjednotky - α , β , γ

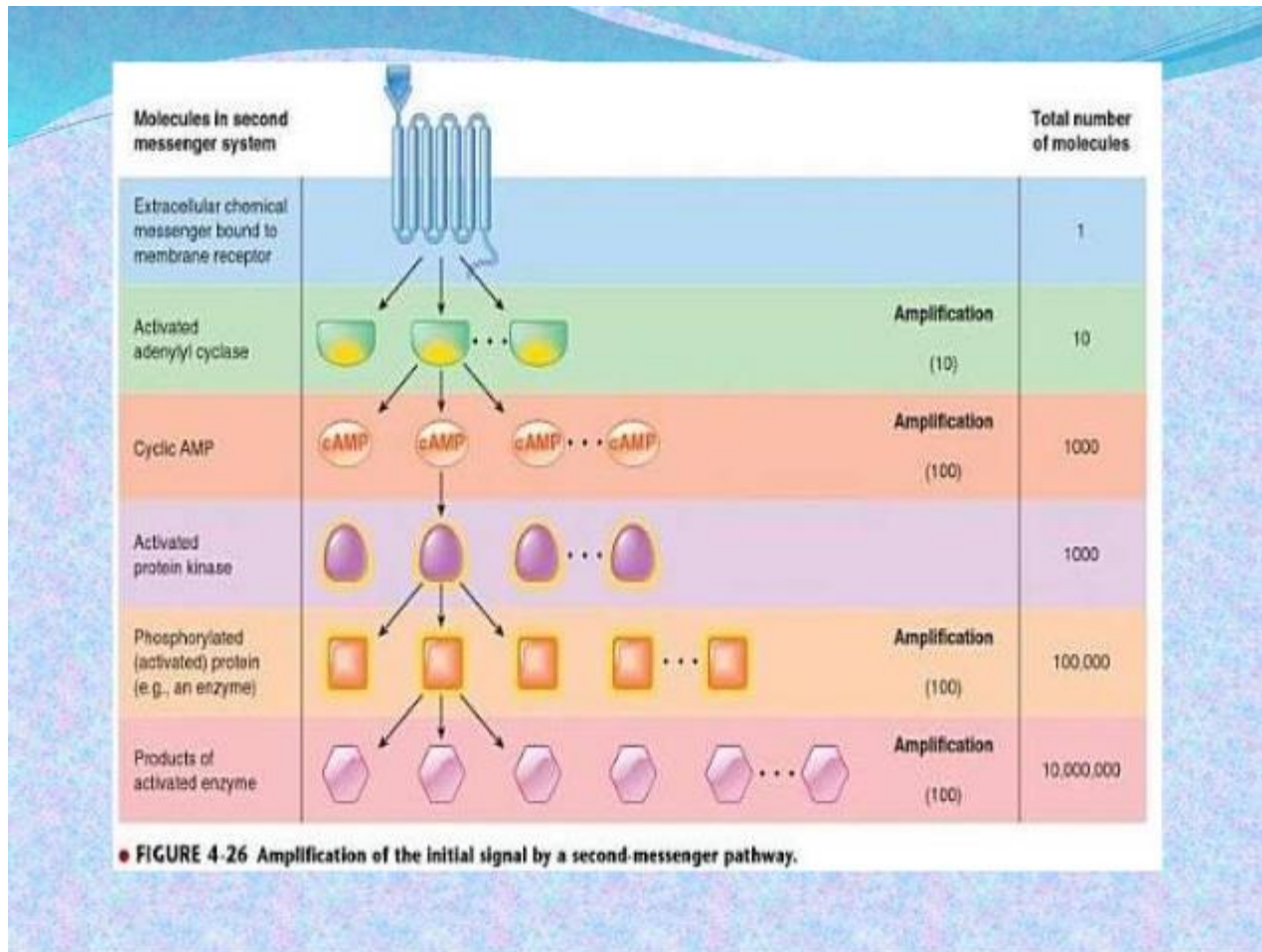
neaktivní forma G proteinu

heterotrimer – na podjednotku α vázáno GDP, interakce s neaktivovaným receptorem

po aktivaci receptoru

konformační změna G-proteinu – vazba α podjednotky s GTP – disociace a následná vazba α -podjednotky k enzymu signální kaskády (př: adenylátcyklase, fosfolipase C) – účinkem aktivovaného enzymu vznik např. cAMP (druhý posel) - aktivace cAMP dependentní protein kiny (PKA)

Amplifikace signálu

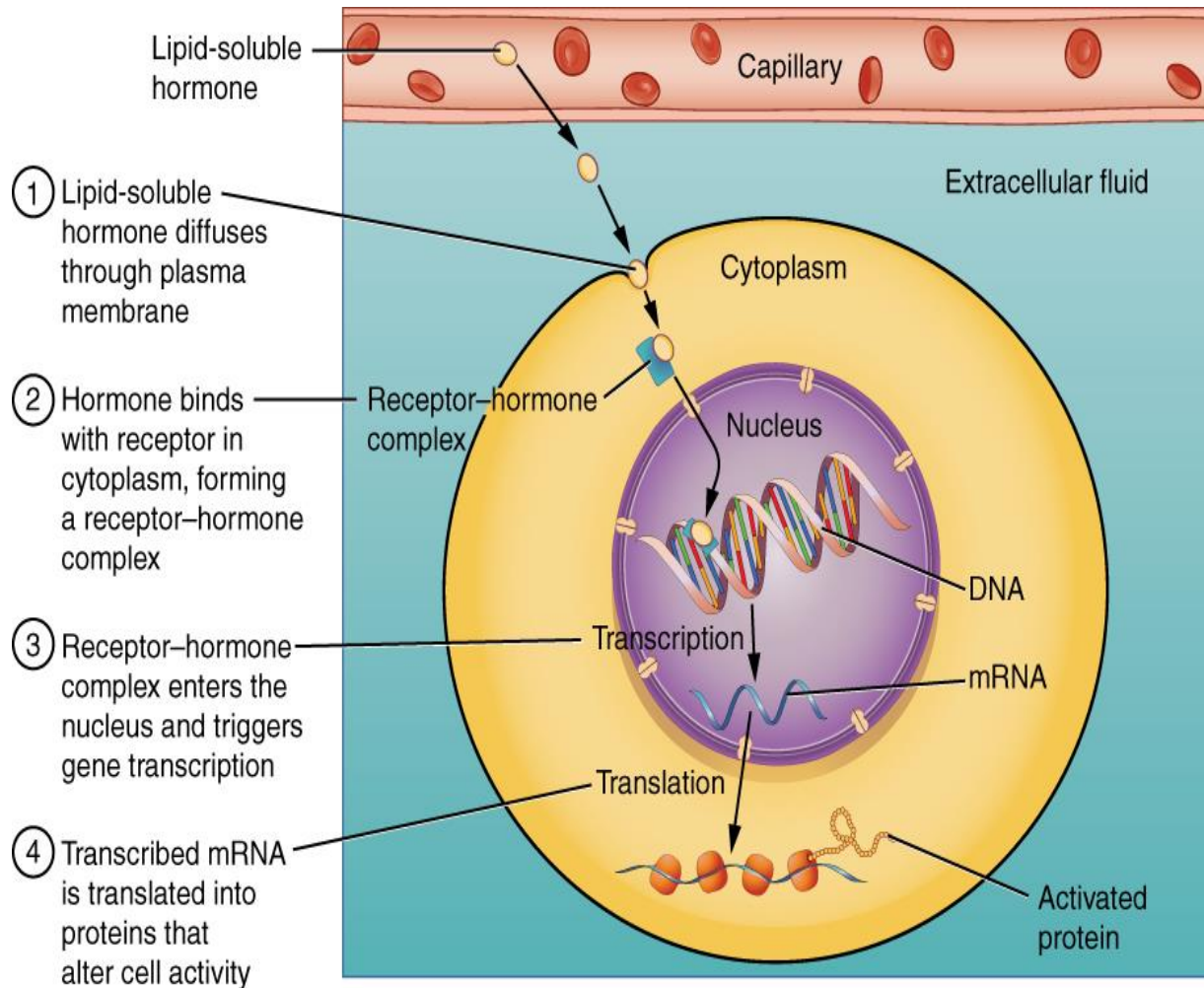


<http://www.slideshare.net/khaledalgariri/mechanism-action-hormone> (7.10.2016)

Přehled nejdůležitějších hormonů a jejich funkcí

| Endokrinní tkáň | Funkce | Hormony |
|--|--|---|
| Hypotalamus | komplexní, řízení žláz s vnitřní sekrecí | <i>statiny a liberiny</i> |
| Adenohypofýza | řízení žláz s vnitřní sekrecí a produkce přímo působících hormonů | <i>folikuly stimulační hormon, luteinizační hormon, prolaktin, kortikotropin, thyreostimulační hormon, somatotropin</i> |
| Neurohypofýza | skladování hormonů tvořených v hypotalamu | <i>oxytocin, antidiuretický hormon</i> |
| Epifýza | ovlivnění biorytmu | melatonin |
| Štítná žláza | účast v regulaci růstu a metabolismu | <i>kalcitonin</i> , thyroxin (T4), trijodthyronin (T3) |
| Příštítná tělíska | homeostáza vápníku | <i>parathormon</i> |
| Pankreas: Langerhansovy ostrůvky | kontrola hladiny glukózy v krvi | <i>insulin, glukagon, pankreatický polypeptid, somatostatin</i> |
| Dřeň nadledvin | reakce na stres | adrenalin, noradrenalin |
| Kůra nadledvin | regulace hladin glukózy, minerálů a dalších látek, hospodaření s vodou | kortizol, aldosteron, androgeny |
| Pohlavní žlázy: vaječníky, varlata | produkce pohlavních buněk, řízení menstruačního cyklu, těhotenství | testosteron, estrogeny, progesteron |

Vsuvka - Rozdíly v mechanismu působení (hormony rozpustné v tucích)

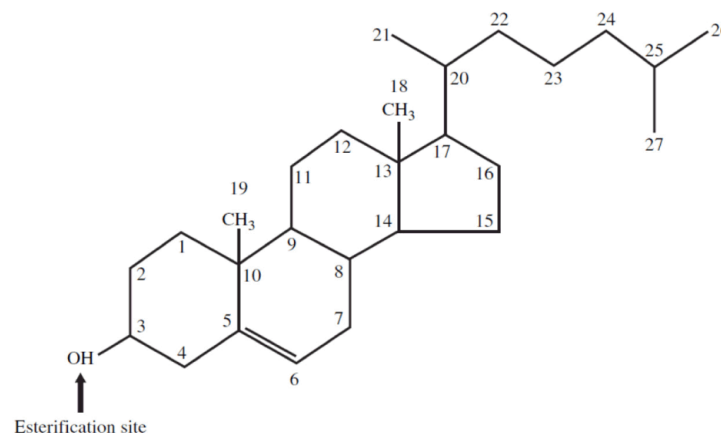
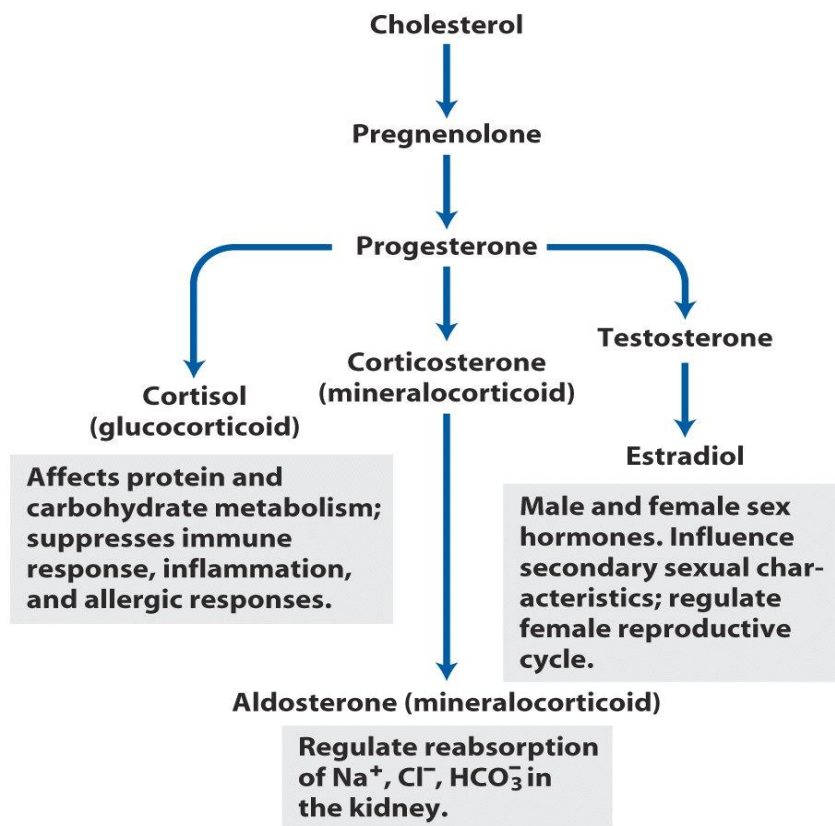


O čem nebudeme mluvit

Hormony gonád - estrogeny, progesteron, testosteron – steroidní charakter



Odvozeny od cholesterolu



<http://eatingacademy.com/nutrition/the-straight-dope-on-cholesterol-part-i> (1.10.2013)

O čem budeme mluvit

skupina **GLYKOPROTEINOVÝCH HORMONŮ**

- **luteinizační hormon (LH) = Lutropin**

- syntetisován adenohypofýzou
- steroidogeneze - ženy: rozvoj žlutého tělíska - progesteron
 - muži: testosteron ve varlatech

- **folikuly stimulující hormon (FSH) = Folitropin**

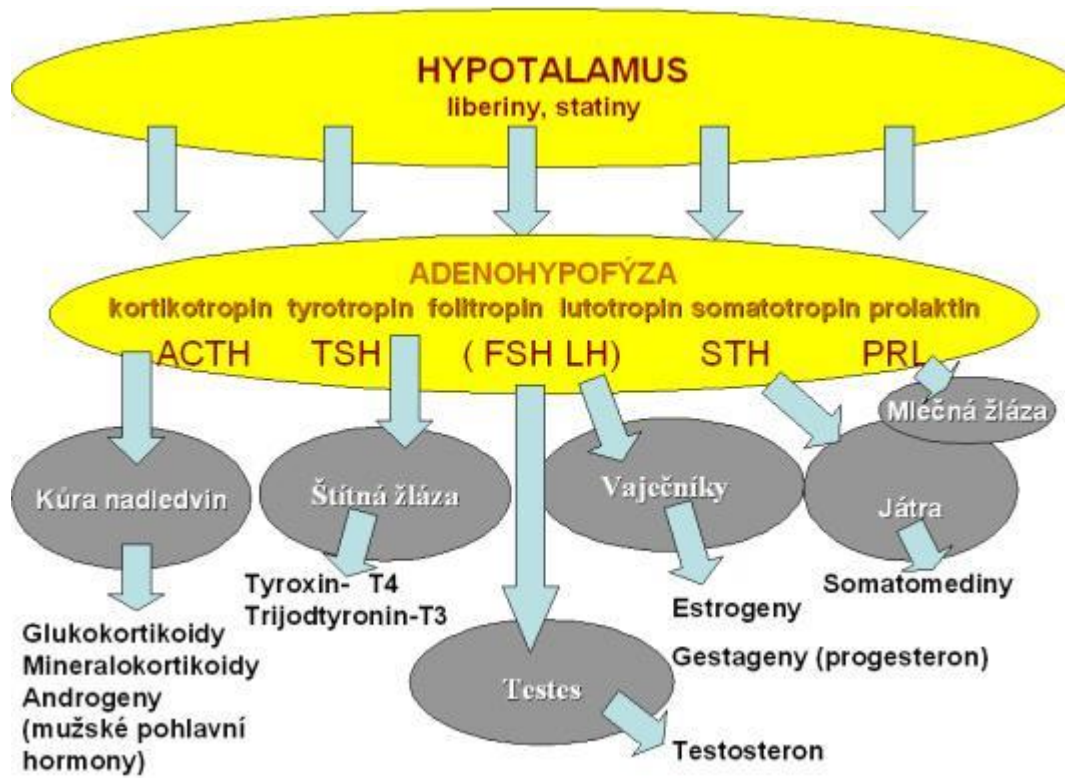
- syntetisován adenohypofýzou
- ženy: vývoj vajíčka, sekrece estradiolu
- muži: produkce spermií

- **choriový gonadotropin (hCG)**

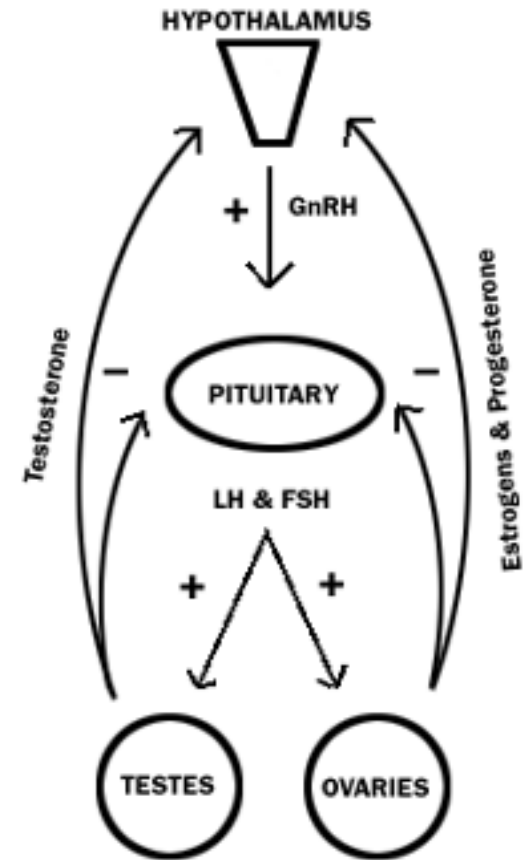
- syntetisován plodem a později placentou
- udržení a rozvoj embrya (zabraňuje degradaci žlutého tělíska – zachování produkce progesteronu) – přebírá úlohu LH

Gonadotropní hormony a hormony gonád

Gonády = vaječníky a varlata



Zpětnovazebná regulace



Struktura LH, FSH a hCG

Heterodimery - podjednotky alfa a beta – nekovalentně propojené

α u jedinců téhož druhu ve všech hormonech totožné
- 92 AMK,

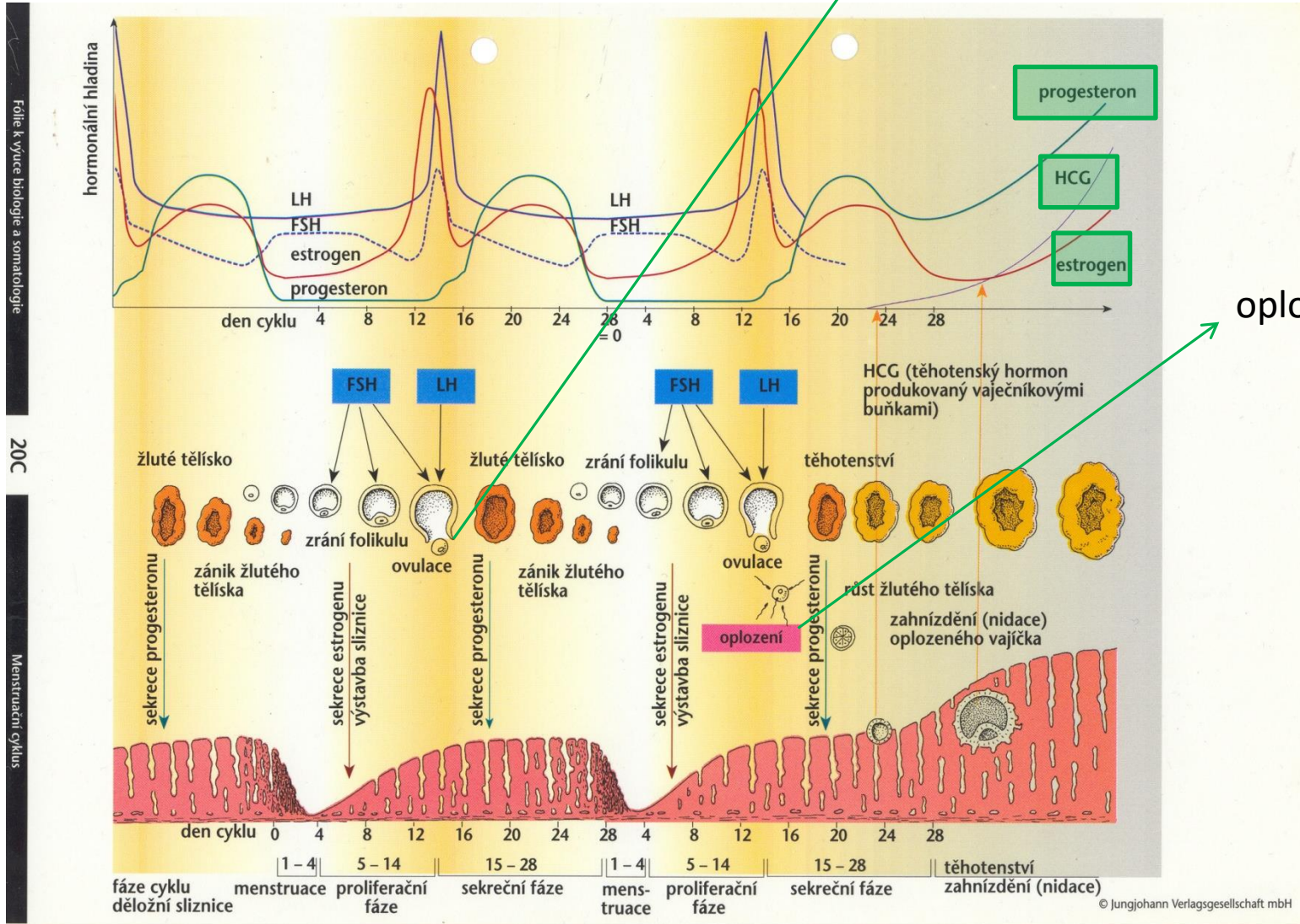
β určuje biologickou aktivitu
- FSH : 111 AMK,
- LH: 121 AMK
- hCG: LT + 23 AMK

Obě podjednotky jsou glykosylované – ovlivnění bioaktivity a poločasu života,
nezbytnost pro spojení obou podjednotek

Menstruační cyklus

Nedošlo k oplodnění – snížení produkce progesteronu ve žlutém tělísku

oplodnění



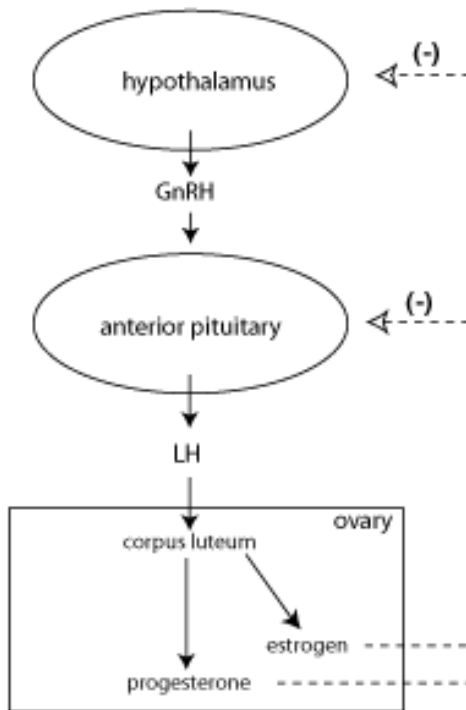
Hormonální antikoncepce



Reprodukce x antikoncepce

Primární mechanismus – potlačení sekrece gonadotropinů (FSH a LH)

- negativní zpětná vazba
- potlačení vývoje a výběru folikulu a tím i samotné ovulace



Další mechanismy

- preimplantační (př: pohyblivost spermií)
- periimplantační (ovlivnění endometria)
- postimplantační (brání udržení těhotenství)

-Tzv. abortivní

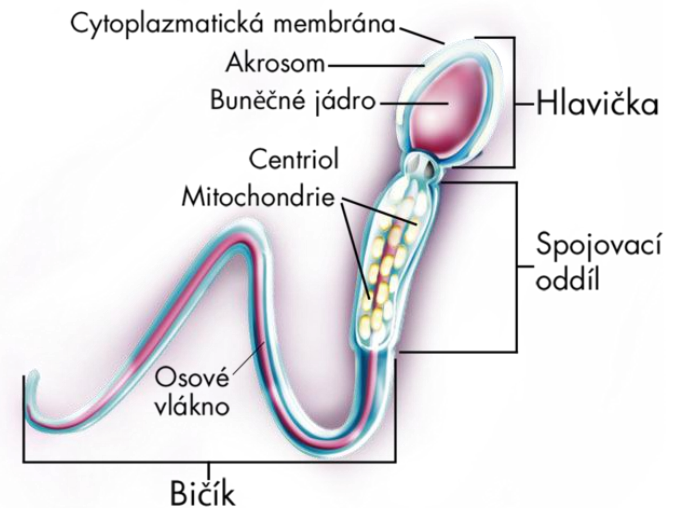
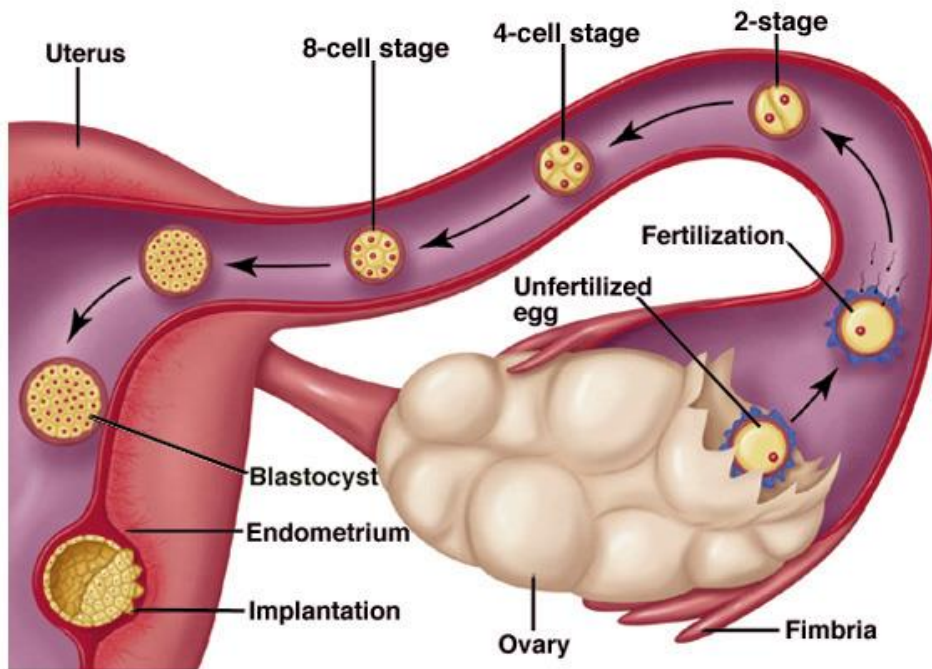
(progesterin a estrogen) **x** pouze progesterin

Úspěšné oplodnění

6. Až 7. den dochází k implantaci vajíčka do děložní sliznice

Byer/Shainberg/Galliano *Dimensions Of Human Sexuality*, 5e. Copyright © 1999. The McGraw-Hill Companies, Inc. All Rights Reserved.

Stages of Development-Early Embryo

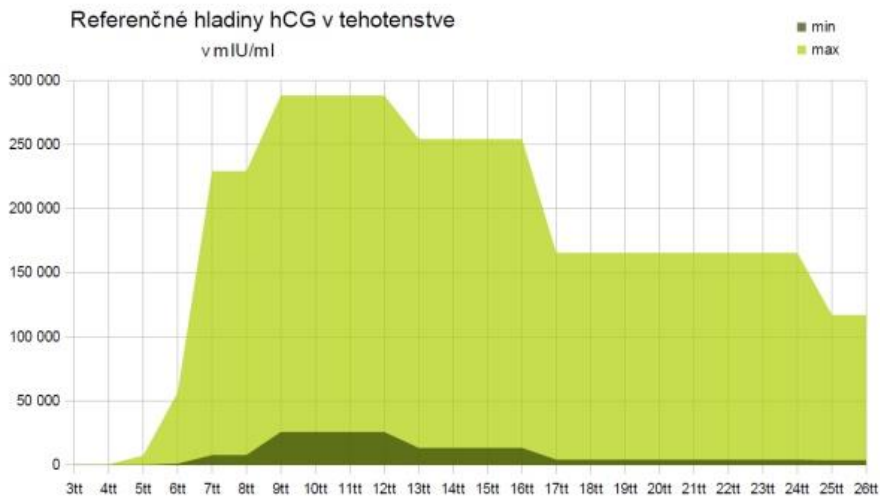


<http://www.mhhe.com/socscience/sex/common/ibank/ibank/0112.jpg> (28.9.2013)

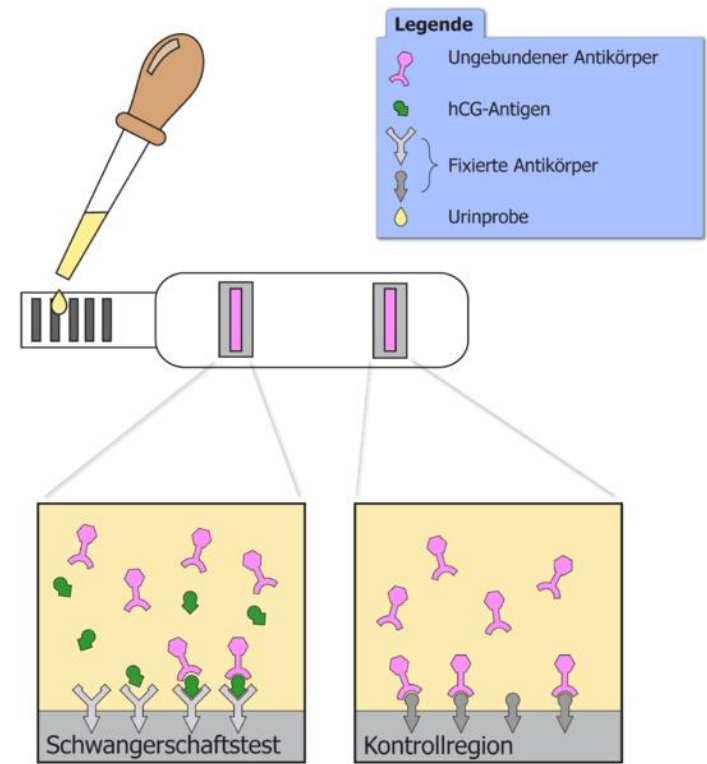
<http://www.b-daddy.cz/zdrave-spermie> (4.10.2013)

Těhotenský test

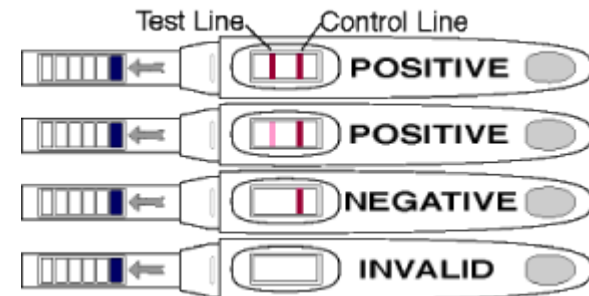
- Test hladiny hCG v moči
- Immunochromatografie
- 2-3 týdny po početí



http://www.fertility.sk/sk_SK/plodnost-a-zdravie/ludsky-choriov-gonadotopin.html (28.9.2013)

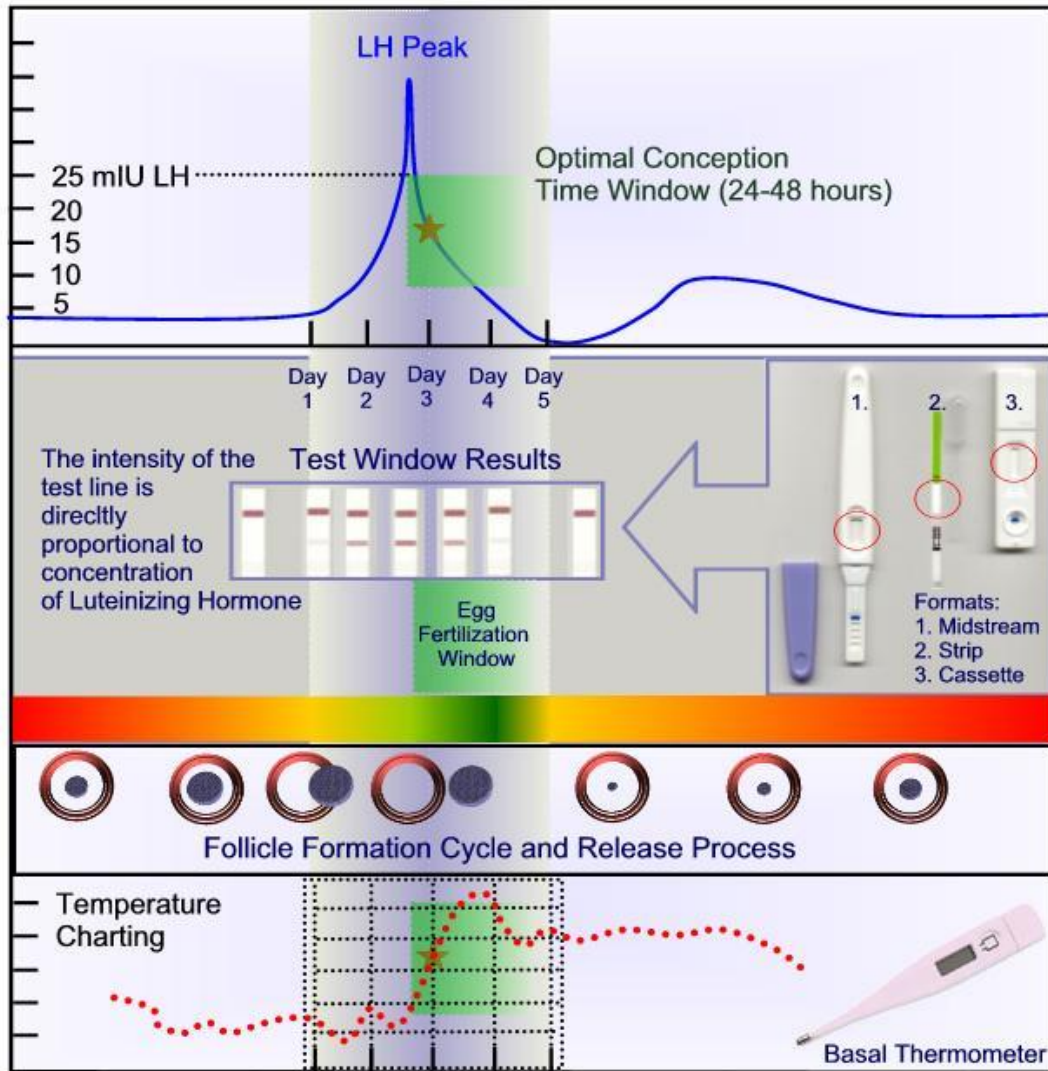


http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Schwangerschaftstest_Schema.png (28.9.2013)

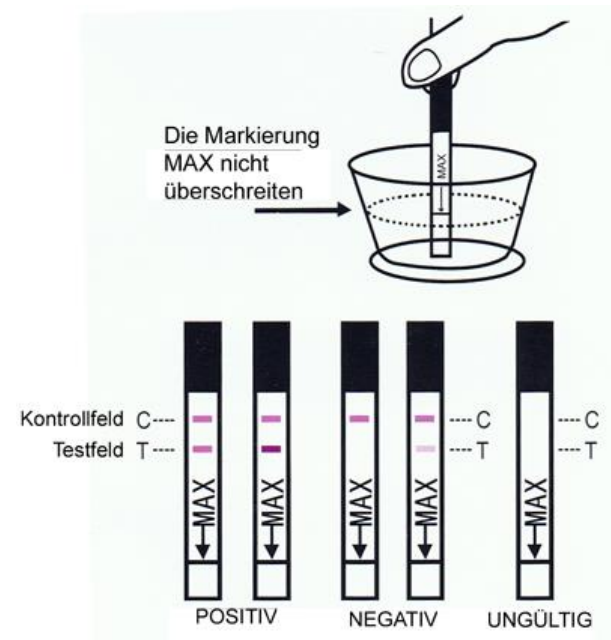


<http://www.completefertility.com/hcgmid.htm> (28.9.2013)

Ovulační test



Test hladiny LH v moči
Imunochromatografie



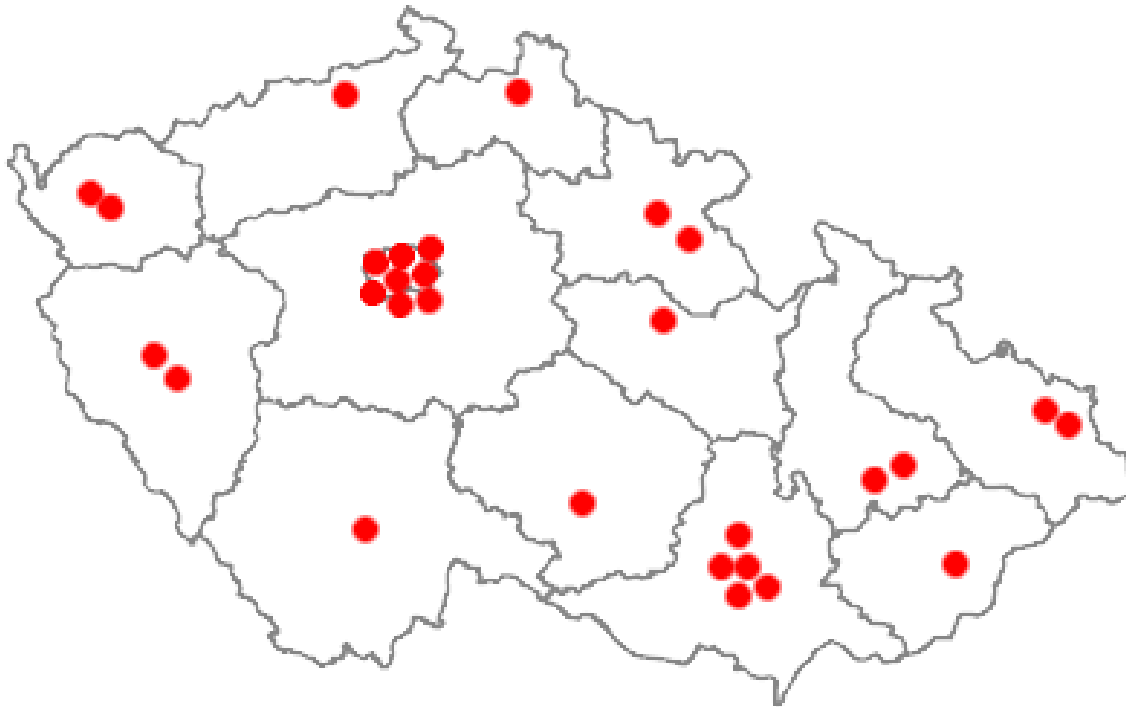
<http://www.ovutest24.com/cms/ovulationstest-anwendung.html> (29.9.13)

Centra asistované reprodukce

ÚPMD Centrum asistované reprodukce (Podolí)

Centrum reprodukční medicíny a reprodukční genetiky (Motol)

Centrum asistované reprodukce VFN (Apolinář)



Neplodnost = sterilita

Definice: Pár je považován za neplodný, nedojde-li k otěhotnění během 1 roku.
- Diagnóza konkrétního páru – každý šestý pár

Nejistá diagnóza

Trocha statistiky

Pravděpodobnost otěhotnění

Ženy do 30 let - 20 až 25 % na menstruační cyklus

Ženy ve věku 35 let – 15 % na menstruační cyklus

Ženy po 42 roku věku – velmi nízká pravděpodobnost – fyziologická neplodnost

Bradley and Van Voorhis, 2007, In Vitro Fertilization, New England Journal of Medicine
- V roce 2003 v USA na 399 klinikách bylo provedeno 100 000 IVF cyklů, z nichž se narodilo 48 000 dětí.

Testy před IVF

Asistovaná reprodukce je jen jednou z metod léčby neplodnosti !!!!!

Vyšetření se týká obou partnerů daného páru.

Vyšetření mimo jiné zahrnuje – spermiogram, zjištění protilátek proti spermiím, pohyblivost spermií v cervikálním hlenu, zjištění ovariální rezervy, imunologická vyšetření ženy, vyloučení syndromu neprasklého folikulu, ověření průchodnosti vejcovodů, vyšetření děložní dutiny

Neprůchodnost vejcovodů je vždy indikací pro IVF

Asistovaná reprodukce - metody

AI = Arteficiální inseminace (AI) – vnesení spermií do pohlavního ústrojí ženy – intrauterinní inseminace (IUI)

IVF ET = in vitro fertilizace a embryotransfer – odběr vajíčka – kultivace se spermiemi – přenesení embrya do dělohy

ICSI = intracytoplasmic sperm injection – injekce spermie do vajíčka – v případě, že na neplodnosti páru se podílí i mužský faktor

- Úspěšnost IVF u mladých žen je 30 – 40 %.

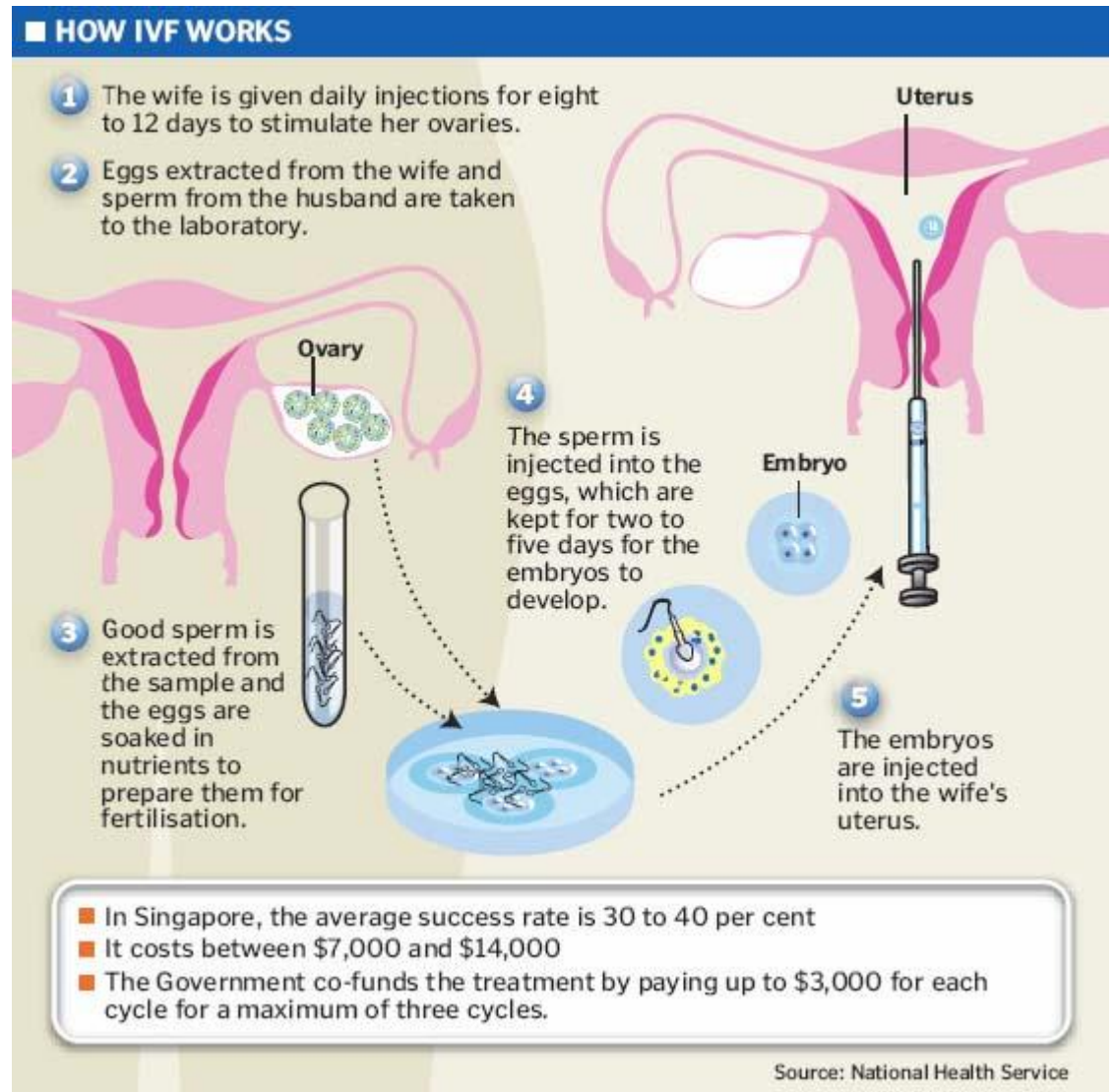
Pro a proti – využití hyperstimulace ovarií = obvykle rychlejší otěhotnění
náročnější, dražší, rizikovější

Videa:

<http://kinderwunsch.aim-hamburg.de/videos/>

IVF = in vitro fertilizace

- Stimulace
- Odběr vajíčka a spermii
- Oplodnění
- Kultivace embrya
- Přenesení do dělohy



<http://www.healthxchange.com.sg/News/Pages/IVF-Mix-Up-Legal-rights-of-biological-dad-unclear.aspx> (27-9-2013)

Čeho chceme dosáhnout? Jak?

→ **Většího počtu zralých oocytů v jednom cyklu** – zvýšení hladiny FSH

Folitropin

- FOSTIMON – z moče žen v menopauze
- PUREGON, GONAL-F – rekombinantní

Menotropin – human menopausal gonadotropin

- Kombinace FSH a LH (1:1)
- MENOPUR, MERIONAL

Korifolitropin alfa

- Prodloužená FSH aktivita
- Přidání C-koncového peptidu beta podjednotky hCG k beta řetězci FSH
- ELONVA – rekombinantní – CHO buňky – povoleno pro EU v roce 2010 (N.V. Organon)

Antiestrogeny - kompetitivní antagonisté estrogenů, oslabení negativní zpětné vazby, pouze pro AI

→ **Lepší kvality oocytů** - zamezení pozvolnému nárůstu LH (analoga GnHR)

Antagonisté GnRH a agonisté GnRH

Čeho chceme dosáhnout? Jak?

→ **Načasování dozrání oocytů** – vyvolání či simulace píku LH vyvolávajícího ovulaci

Agonisté GnRH

Choriový gonadotropin

-PREGNYL – z moče těhotných žen

-OVITRELLE – rekombinantní

Luteinizační hormon

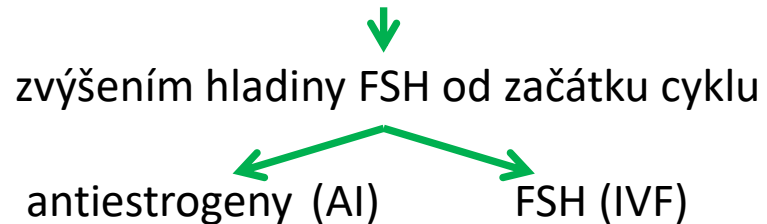
LUVERIS – rekombinantní – kvůli ceně se však nepoužívá – 200 až 500 x oproti hCG

→ **Vhodné přípravy endometria**

Estrogeny a Gestageny

Stimulace a odběr vajíčka

Přirozeně: 1 dominantní folikul x IVF = COH (Controlled Ovarian Hyperstimulation)



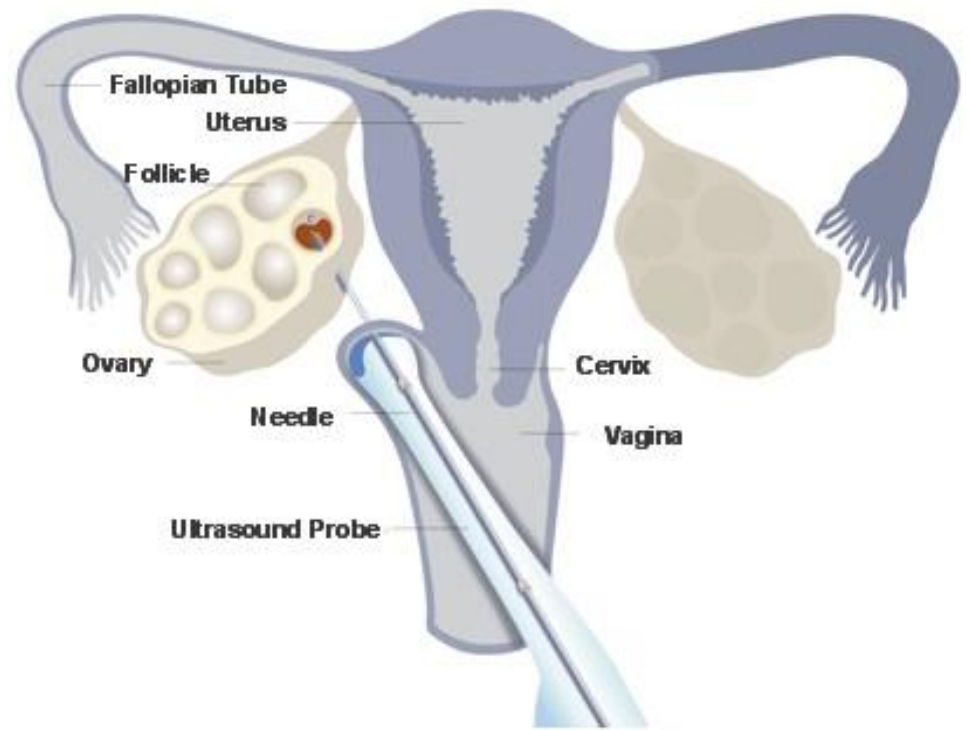
Řízené vyvolání ovulace pomocí hCG
(možnosti využití i GnRH agonistů -
nepoužívá se)

- Kontrola UZ,
- Průměr folikulu >16 mm

Odběr folikulární tekutiny přes stěnu
pochvy 36 hodin po indukci hCG.

- Celková narkóza

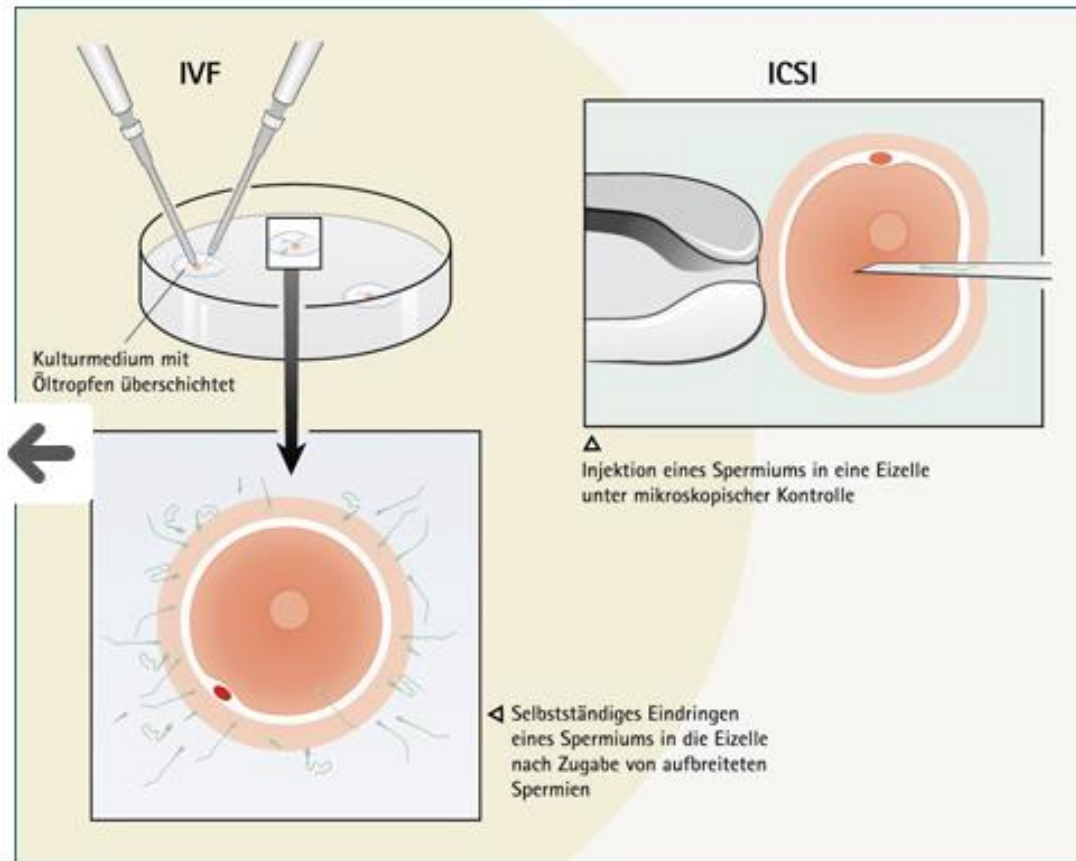
V den odběru oocytů probíhá i odběr
spermatu.



Oplodnění vajíčka

a) Společná kultivace vajíček a spermií

b) Metoda ICSI (intracytoplasmic sperm injection) – vpravení spermie do vajíčka mikroinjekcí



<http://www.nuffieldhealth.com/treatments/intracytoplasmic-sperm-injection-icsi> (5.10.2013)

<http://kinderwunsch.aim-hamburg.de/our-services/for-couples/treatment-possibilities/ivf-treatment-in-vitro-fertilisation/?lang=en> (5.10.2013)

Embryotransfer

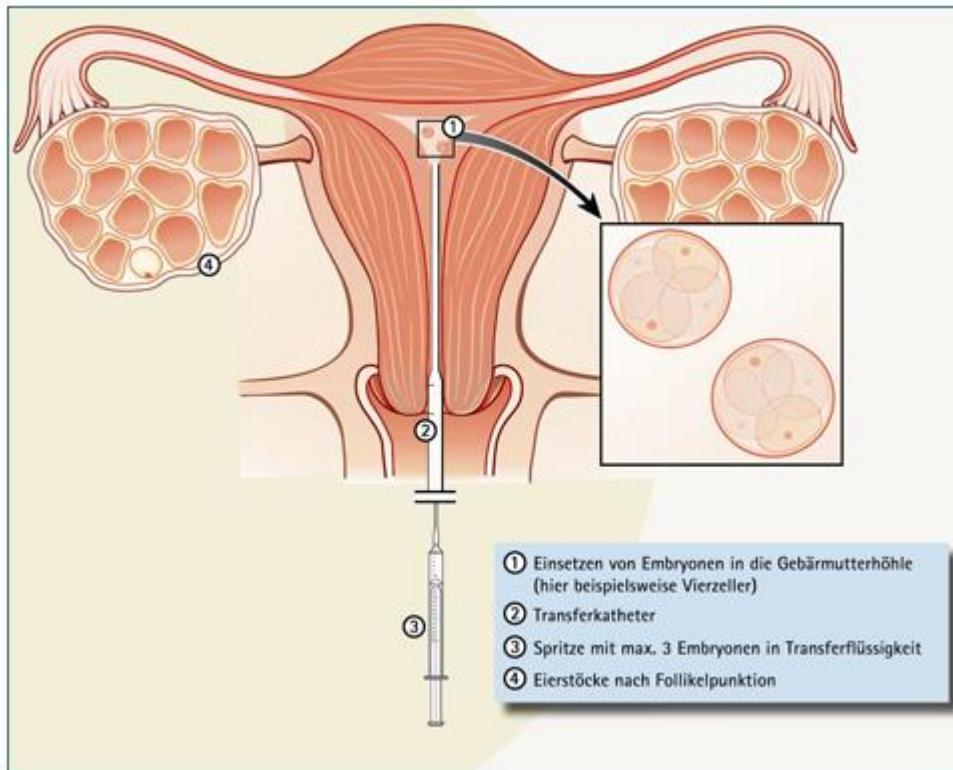
Nejdříve – transfer po dvou dnech

Nejpozději – transfer po 6 dnech - monitoring

Po transferu 7-14 dní podávání progesteronu.



<http://www.ivfbrno.cz/embryologicke-metody/t1046>
(11.10.2013)



<http://kinderwunsch.aim-hamburg.de/our-services/for-couples/treatment-possibilities/ivf-treatment-in-vitro-fertilisation/?lang=en> (5.10.2013)

Kryoembryotransfer

Pro transfer je možno použít i embrya dříve zamrazená (tekutý dusík).

- Menší pravděpodobnost úspěchu – cca ½ není schopna vývoje, ostatní cca 75 % pravděpodobnost nidace oproti nezamrazeným.



<http://www.ivfbrno.cz/embryologicke-metody/t1046>
(11.10.2013)

IVF a vícečetné těhotenství

Pravděpodobnost implantace embrya se u různých žen liší (15-35 %).
Cílem je jednočetné těhotenství.

USA – data 2003 pro IVF – 31% dvojčat a 3% trojčat a ... – obvyklé 1% dvojčat



Nobelova cena pro Profesora Roberta Edwardse

25. července 1978 – Louise Joy Brown – první dítě narozené díky IVF



<http://www.baby2see.com/infertility/> (5.10.2013)

<http://history1900s.about.com/od/medicaladvancesissues/a/testtubebaby.htm> (2.10.2013)

Jak to vidí právníci?

Úmluva o lidských právech a biomedicíně a Zákon o zdraví lidu

Použití přístupů lékařsky asistované reprodukce nebude dovoleno za účelem volby budoucího pohlaví dítěte, ledaže tak lze předejít vážné dědičné nemoci vázané na pohlaví.

Vytváření emryí pro výzkumné účely je zakázáno.

Každý zákrok, jehož účelem je vytvořit lidskou bytost, která je geneticky shodná s jinou lidskou bytostí, živou či mrtvou, je nepřípustný.

Jak to nově vidí pojišťovna?

Hrazeny jsou 4 cykly v případě, že v 1 a 2 cyklu došlo k tranferu pouze jednoho embrya.

Hrazeny jsou 3 cykly v případě, že v 1 a 2 cyklu došlo k tranferu více než jednoho embrya.

Pojišťovny IVF hradí do 39let + 364 dnů, tzv. lege artis je provedení IVF do 50ti let

Přehled vývoje preparátů (2008)

Characteristics of exogenous follicle-stimulating hormone (FSH) preparations.

| Gonadotropin preparation | U.S. brand name ^a (Year of FDA approval) | Marketing status | FSH activity (IU/ampule) | LH activity (IU/ampule or vial) | % Protein contamination | Source | Technology used | Route of Administration |
|-----------------------------------|---|-------------------------|--------------------------|---------------------------------|-------------------------|-----------------------|---------------------------|-------------------------|
| hMG (menotropins) | Pergonal [®] (1975) | Discontinued | 75 or 150 | 75 or 150 | >95 | Urine | Chemical extraction | IM |
| | Humegon [®] (1994) | Discontinued | 75 or 150 | 75 or 150 | >95 | Urine | Chemical extraction | IM |
| | Repronex [®] (1999) | | | | >95 | Urine | Chemical extraction | IM or SC |
| | | Available | 75 | 75 | | | | |
| | Menopur [®] (2004) | Discontinued | 150 | 150 | | | Urine | Chemical extraction |
| | Available | 75 | 75 | <5 | | Urine | Chemical extraction | SC |
| Urinary FSH (urofollitropins) | Metrodin [®] (1986) | Discontinued | 75 or 150 | Negligible | >95 | Urine | Chemical extraction + PAB | IM |
| Highly purified urinary FSH | Fertinex [®] (1986) | Discontinued | 75 or 150 | Negligible | <5 | Urine | Chemical extraction + MAB | IM or SC |
| | Bravelle [®] (2002) | Available | 82.5 (75 ^b) | Negligible | <5 | Urine | Chemical extraction + MAB | IM or SC |
| | | | | | | | Chemical extraction + MAB | |
| Recombinant FSH follitropin-alpha | <u>Gonal-F[®]</u> (1997) | | | | | Transfected CHO cells | Recombinant DNA | |
| | RFF vial | Available | 75 | 0 | Unknown | | | SC |
| | Multidose | Available | 450 | 0 | Unknown | | | SC |
| | RFF-pen | Available | 300, 450, or 900 | 0 | Unknown | | | SC |
| Follitropin-beta | <u>Follistim[®]</u> (1997) | | | | | Transfected CHO cells | Recombinant DNA | |
| | AQ vial | Available | 75 or 150 | 0 | Unknown | | | IM or SC |
| | AQ cartridge + pen | Discontinued | 175 (150 ^b) | 0 | Unknown | | | SC |
| | | Available | 350 (300 ^b) | 0 | Unknown | | | |
| | | Available | 650 (600 ^b) | 0 | Unknown | | | |
| | Available | 975 (900 ^b) | 0 | Unknown | | | | |

ASRM Practice Committee. Gonadotropin preparations. Fertil Steril 2008.

| Gonadotropin preparation | U.S. brand name ^a (Year of FDA approval) | Marketing status | FSH activity (IU/ampule) | LH activity (IU/ampule or vial) | % Protein contamination | Source | Technology used | Route of Administration |
|-----------------------------|---|------------------|--------------------------|---------------------------------|-------------------------|-----------------------|---------------------|-------------------------|
| Urinary hCG | Profasi [®] (early 1960s) | Discontinued | Negligible | 10,000 | <5 | Urine | Chemical extraction | IM |
| | Chorionic gonadotropin [®] (1973) | Available | Negligible | 10,000 | <5 | Urine | Chemical extraction | IM |
| | | Discontinued | Negligible | 2000; 5000, 15,000, 20,000 | <5 | Urine | Chemical extraction | IM |
| Highly purified urinary hCG | Pregnyl [®] (1976) | Available | Negligible | 10,000 | <5 | Urine | Chemical extraction | IM |
| | Choragon [®] (1996) | Available | Negligible | 5000 | <5 | Urine | Chemical extraction | IM |
| Recombinant hCG | <u>Ovidrel[®]</u> (2003), syringe | Available | 0 | 250 µg delivered | Unknown | Transfected CHO cells | Recombinant DNA | SC |
| Recombinant LH | <u>Luveris[®]</u> (2004) | Available | 0 | 75 delivered | Unknown | Transfected CHO cells | Recombinant DNA | SC |

Abbreviations: CHO = Chinese hamster ovary; IM = intramuscular; MAB = monoclonal antibodies; PAB = polyclonal antibodies; SC = subcutaneous.
^a Brand names and formulations may vary in different countries.
^b Indicates actual amount of FSH delivered.

ASRM Practice Committee. Gonadotropin preparations. Fertil Steril 2008.

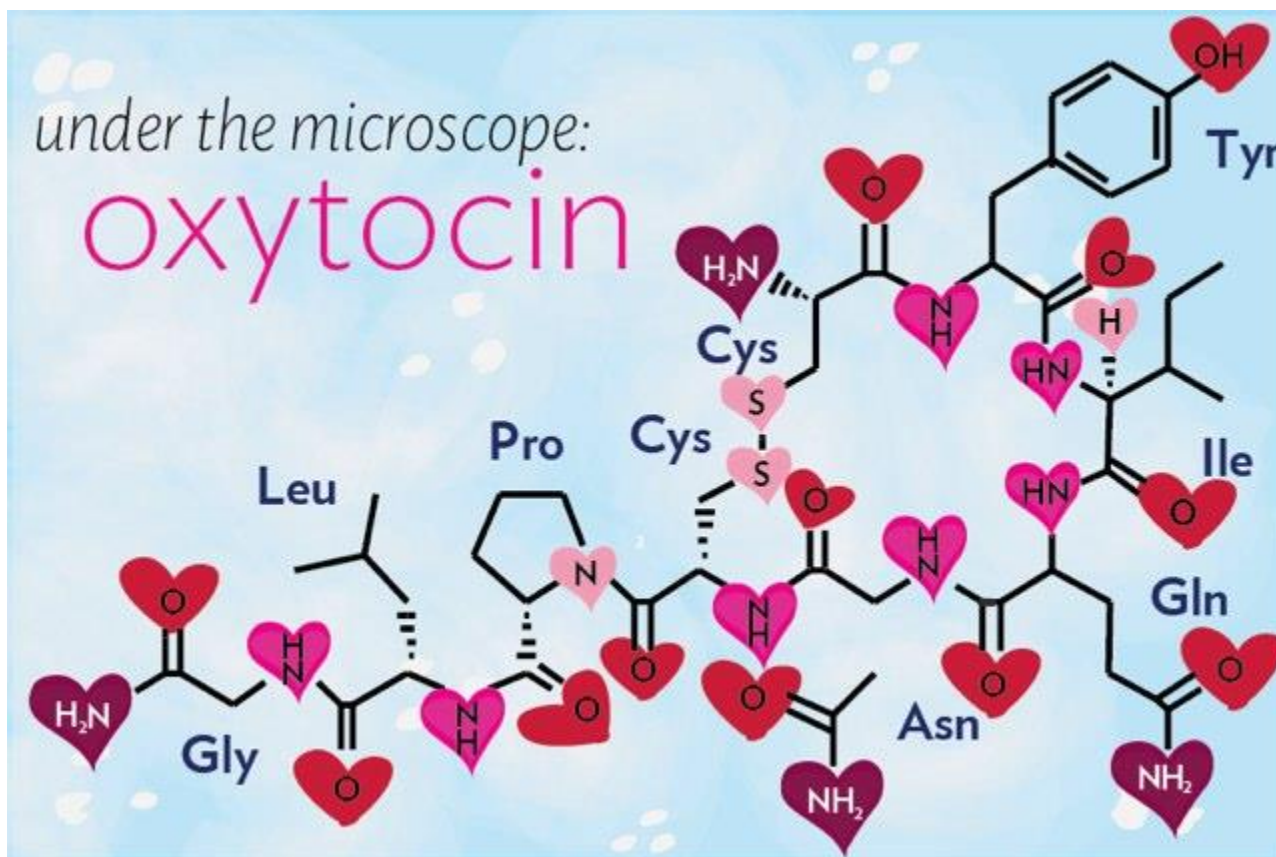
Gonadotropin preparations: past, present, and future perspectives, Fertility and Sterility, Vol.90, Suppl 3, 2008, 13-20.

Dále například **Pergoveris**: follitropin alpha + lutropin alpha (Merck Serono)

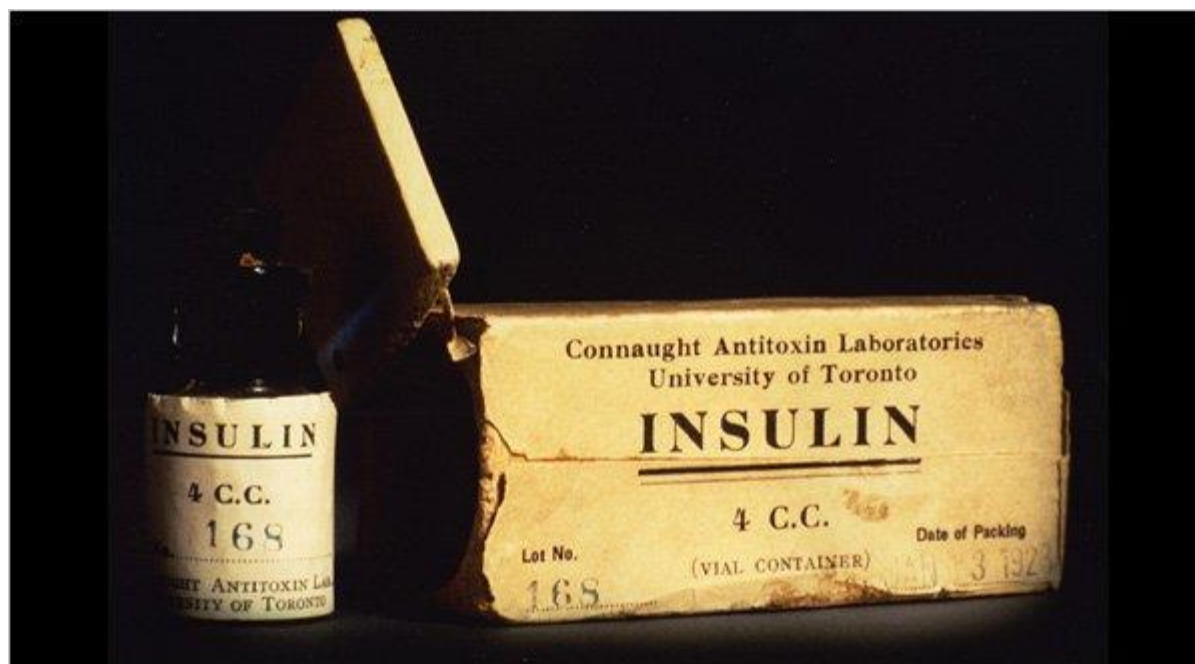
Jak je to s oxytocinem?

Využití v porodnictví.

Syntetická výroba.



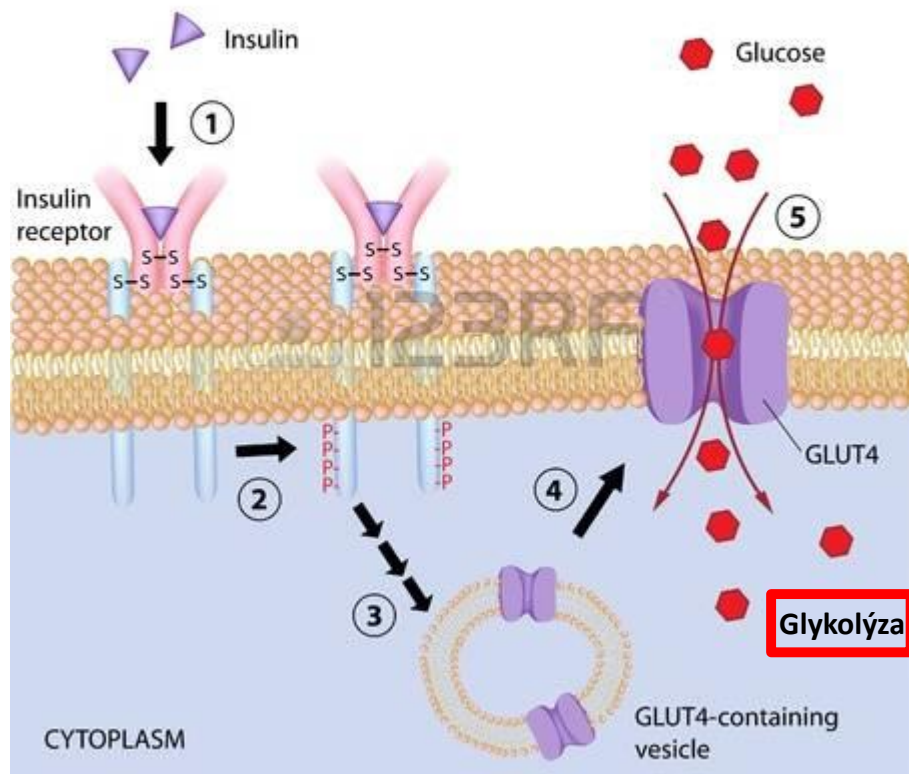
Insulin je prostě jednička



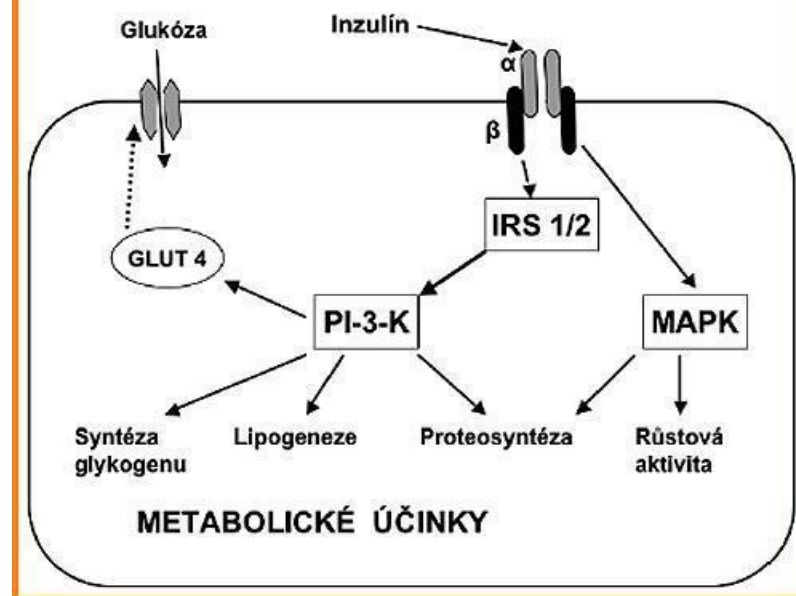
<http://www.nytimes.com/2010/10/05/health/05insulin.html?pagewanted=all> (8-10-2017)

Účinky insulínu

Effect of Insulin on Glucose Uptake



Obr. 1 – Schéma přenosu inzulínového signálu



https://www.123rf.com/photo_15618036_effect-of-insulin-on-glucose-uptake.html (6-10-2017)

<http://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/etiologie-a-patogeneze-diabetes-mellitus-168304> (4-10-2017)

Struktura insulínu

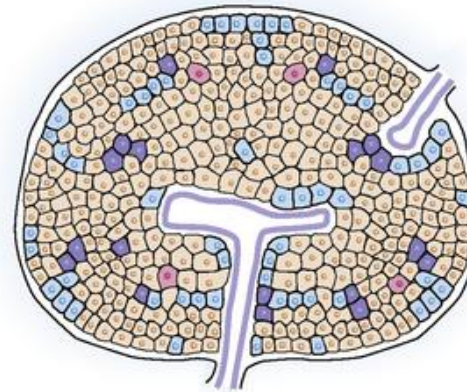
Syntéza v B-buňkách Langerhansových ostrůvků pankreatu

Syntéza ve formě pre-pro-insulínu (110 AMK) – neaktivní prekursor

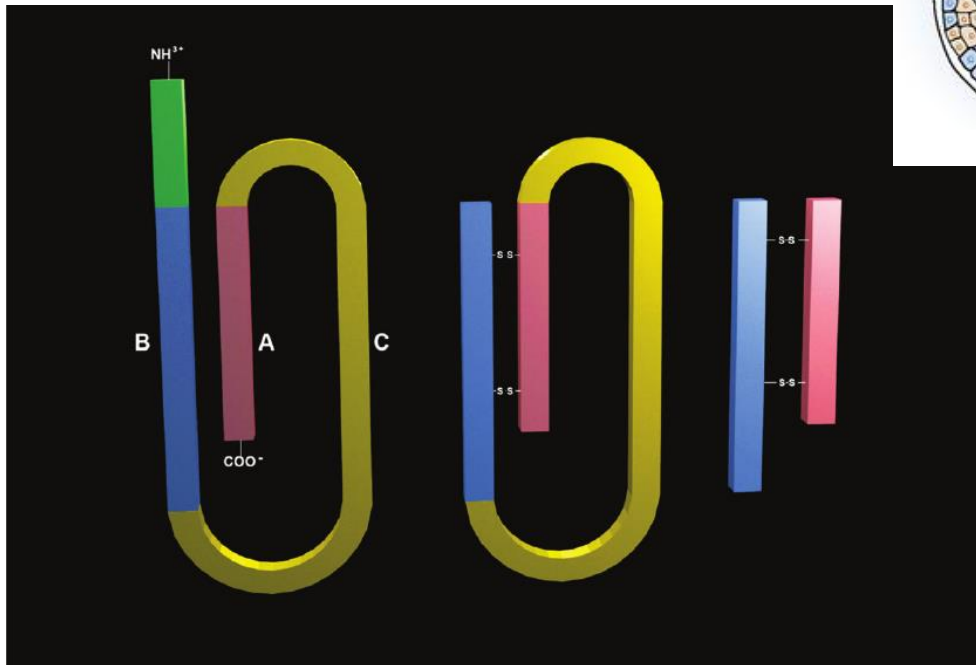
Proinsulin – vzniká odštěpením signální sekvence

Insulin – vzniká vyštěpením C-proteinu

<https://basicmedicalkey.com/the-endocrine-pancreas/> (5-10-2017)



| Islet cell type | % | Hormone |
|-----------------|------|------------------------|
| α Cells | 25 | Glucagon |
| β Cells | 65 | Insulin |
| δ Cells | 5–10 | Somatostatin |
| PP | 1–2 | Pancreatic polypeptide |



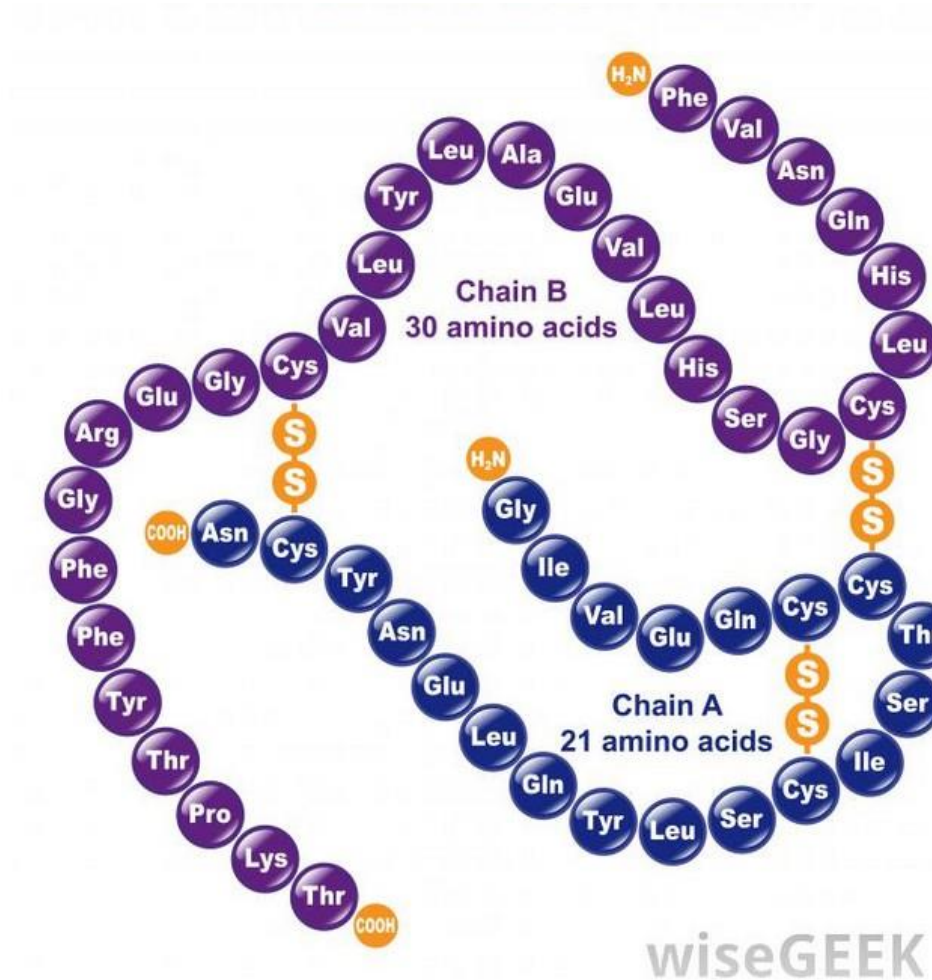
Aktivní forma

Řetězec A – 21 AMK

Řetězec B – 30 AMK

- propojení pomocí dvou disulfidových můstků (uvnitř řetězce A je ještě jeden disulfidový můstek)

Využití zvířecích insulinů



Uvedení na trh - 1923

Human: Thr-Ser-Ile
Cow: Ala-Ser-Val
Pig: Thr-Ser-Ile



wiseGEEK

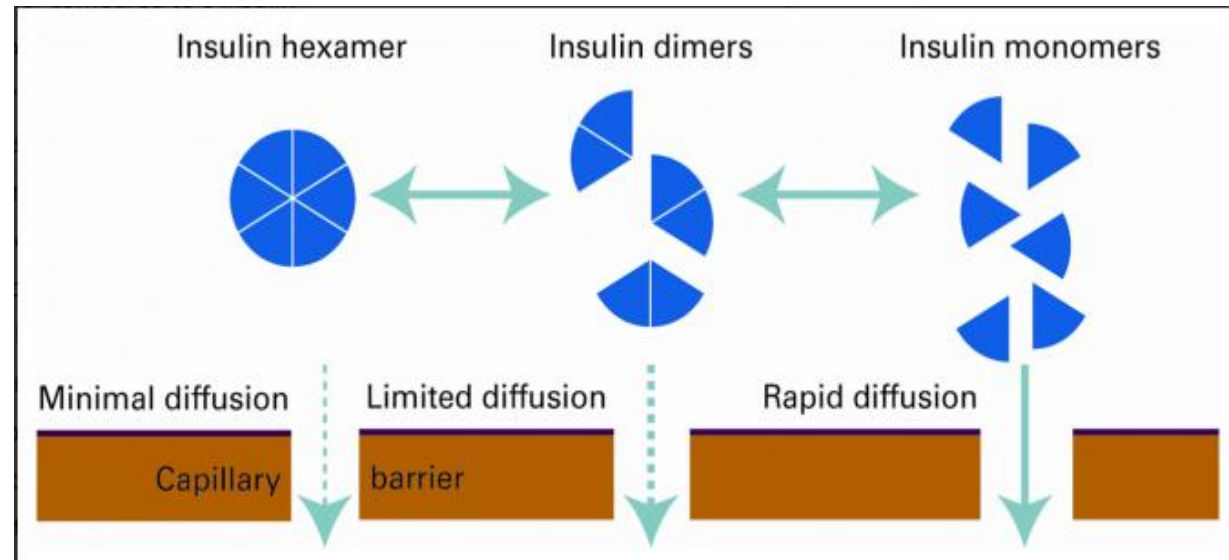
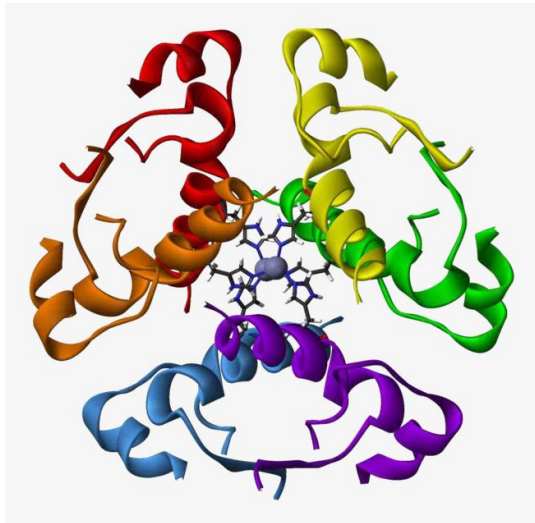
Skladování

Insulin je skladován jako hexamer

Insulin asociuje do dimerů, které se za účasti 2 zinečnatých iontů spojují do hexamerů.

Aktivní forma je monomer.

Využíváno u krátce působících insulinů – mutace na pozici B28.



<https://www.diapedia.org/management/8104096115/short-acting-insulin-analogues>

(5-10-2017)

Diabetes mellitus

Vlastně celá skupina chorob.

1. typ

insulin dependentní forma – nástup v dětství (5 %)
organismus sám poškozují B-buňky pankreatu
autoimunitní onemocnění - protilátky
Absolutní nedostatek insulínu
V ČR ročně cca 300 dětí
Nebezpečí ketoacidózy

2. typ

insulin non-dependentní forma, (cca 90 %)
rezistence organismu na insulin nebo porucha sekrece insulínu
Relativní nedostatek insulínu (resistence)
Tzv. civilizační onemocnění (obezita)

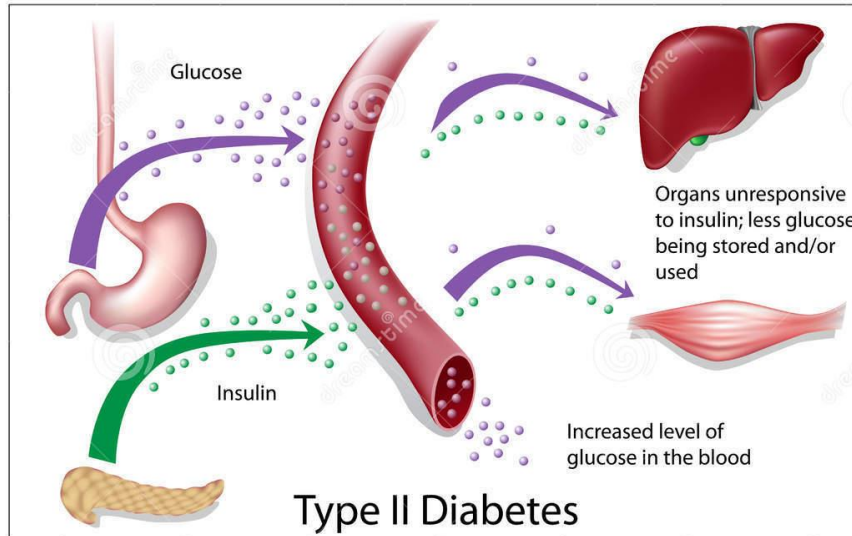
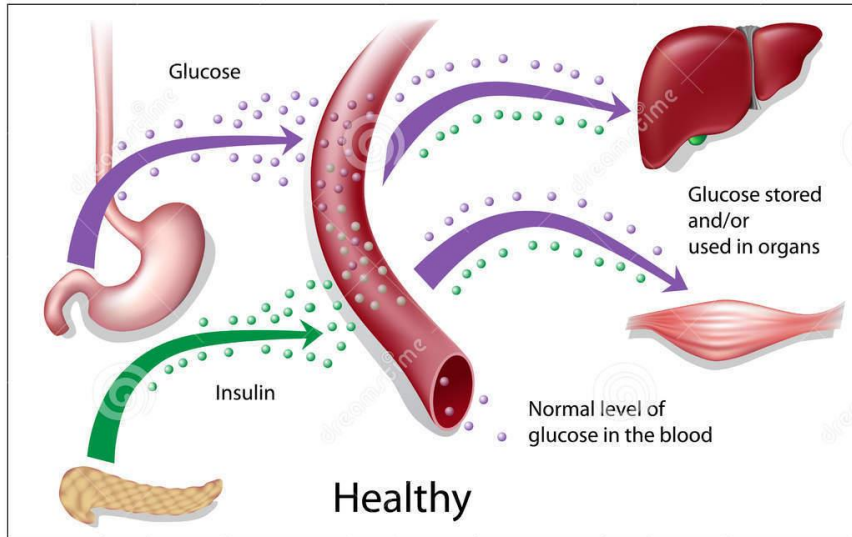
gestační

v těhotenství a po jeho ukončení obvykle mizí
Způsoben změnami hormonálních hladin

Další typy (sekundární)

důsledek jiného onemocnění (záněty pankreatu apod.)

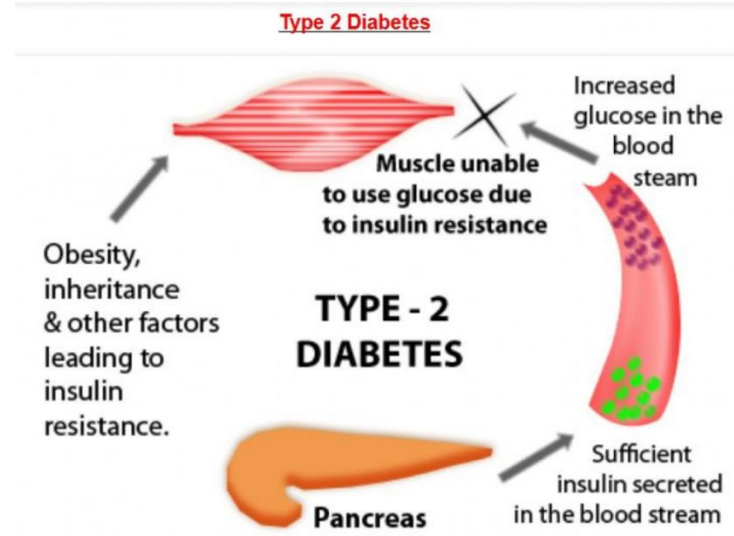
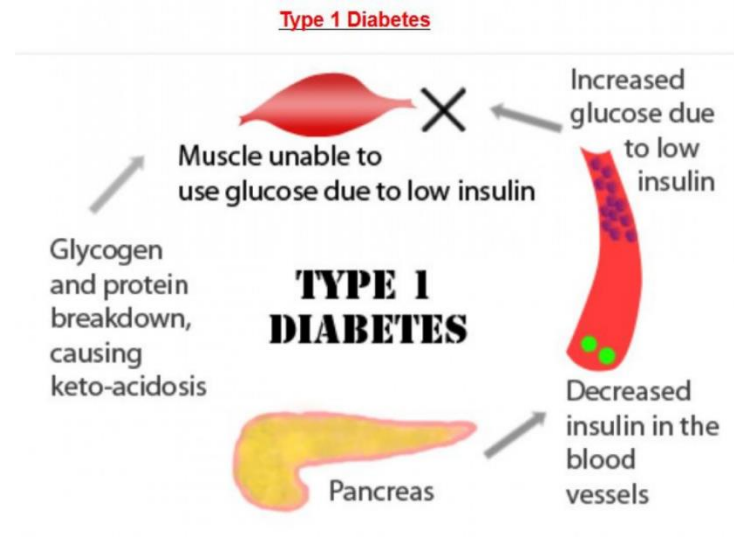
Srovnání



19063417
Alla07 | Dreamstime.com

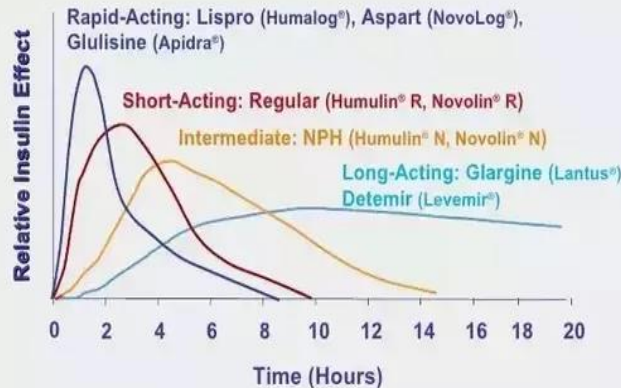


Download from
Dreamstime.com
This watermarked comp image is for previewing purposes only.



Insulin je jedinečný, ale není jen jeden

Insulin Time Action Curves



Bergental, "Effective insulin therapy," *International Textbook of Diabetes Mellitus* vol 1, 3rd ed, Chichester NY, John Wiley and Sons, Inc., 2004:995-1015.

International Diabetes Center
Park Nicollet

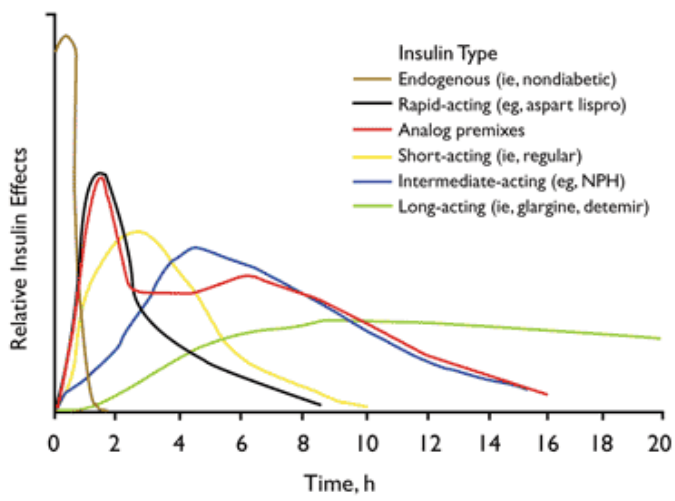


Figure 2. Pharmacokinetic profiles of human insulin and insulin analogs. Source: Reference 6. Reprinted with permission from Freeman with the consent of the American Osteopathic Association.

Jednotlivé typy se liší:

- Délkou působení
- Rychlostí nástupu účinku

Krátce působící humánní insuliny

Krátce působící insulinová analoga

Středně dlouho působící humánní insuliny

Velmi dlouho působící humánní insuliny

Insulinová analoga s prodlouženým účinkem

Analoga – obsahují mutace

Kombinované přípravky

Hlavní producenti: Novo Nordisk

Eli Lilly

Sanofi

Insulin Humulin

AMK sekvence identická s lidským

Producent *E. coli*

Povolení 1982

Různé formulační varianty (Humulin R, Humulin N, Humulin L, Humulin U)



<http://www.humulin.com/> (7-10-2017)

Dále insulin Insuman (*E. coli*), Novolin (*S. cerevisiae*), Insulin Human Winthrop (*E. coli*)

Insulin Humalog - Lispro

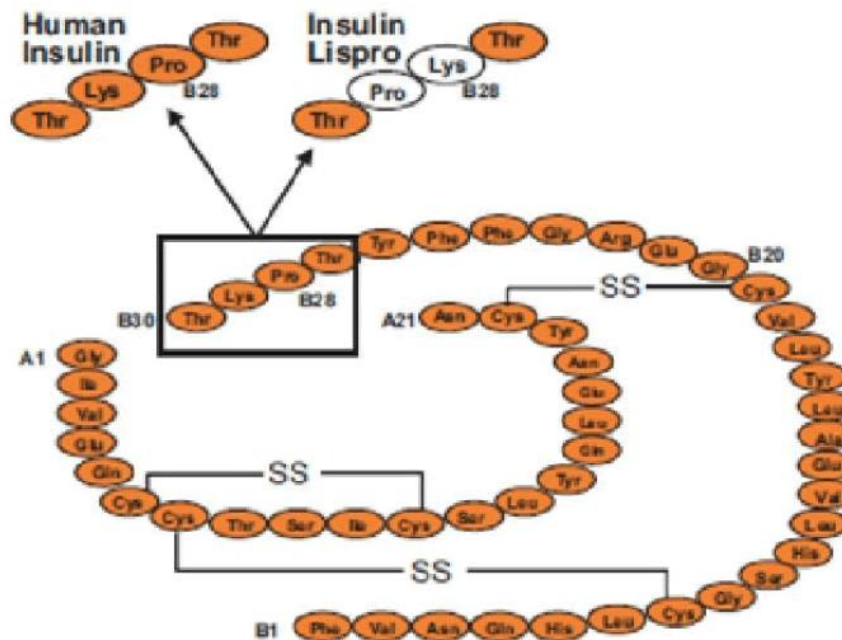
Oproti lidskému změna dvou AMK

Producent: *E. coli*

Povolení: 1996

Netvoří agregáty – rychlé uvolnění do krve – rychlý nástup působení

Figure 3: Modifications of the Insulin Sequence in Insulin Lispro.



<http://www.jbclinpharm.org/articles/review-of-insulin-and-its-analogues-in-diabetes-mellitus.html> (4-10-2017)

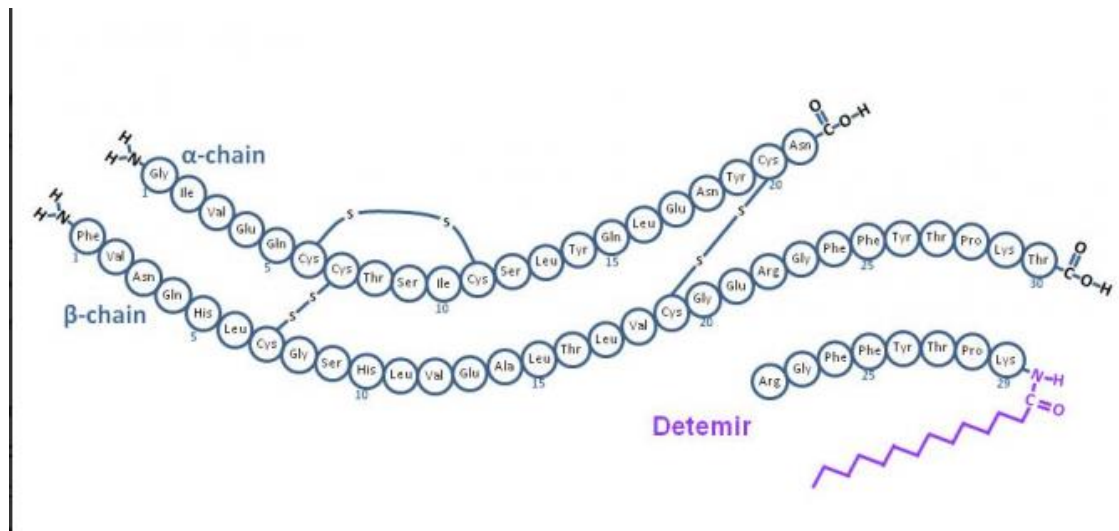
Insulin Detemir - Levemir

Změna **dvou AMK**, modifikace kyselinou myristovou

S. Cerevisiae, povolen 2004

Dlouhodobě působící analog

Vazba na albumin v krvi – pomalejší metabolismus



<https://www.diapedia.org/management/8104096143/insulin-detemir> (4-10-2017)

Insulin Glargine - Lantus

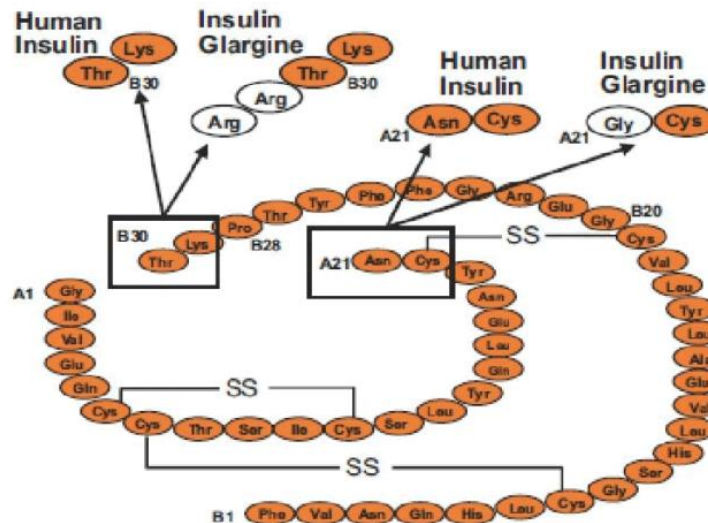
Oproti lidskému se liší ve 3 AMK – změna pl – rozpustná v nižším pH a nerozpustná v neutrálním

Aplikován jako roztok – v podkoží vznik mikrosraženin – uvolňování – prodloužený účinek

Výroba v *E. coli* (povolení 2000)

Složka preparátu Toujeo

Figure 4: Modifications of the Insulin Sequence in Insulin Glargine.



Insulin Glulisin - Apidra

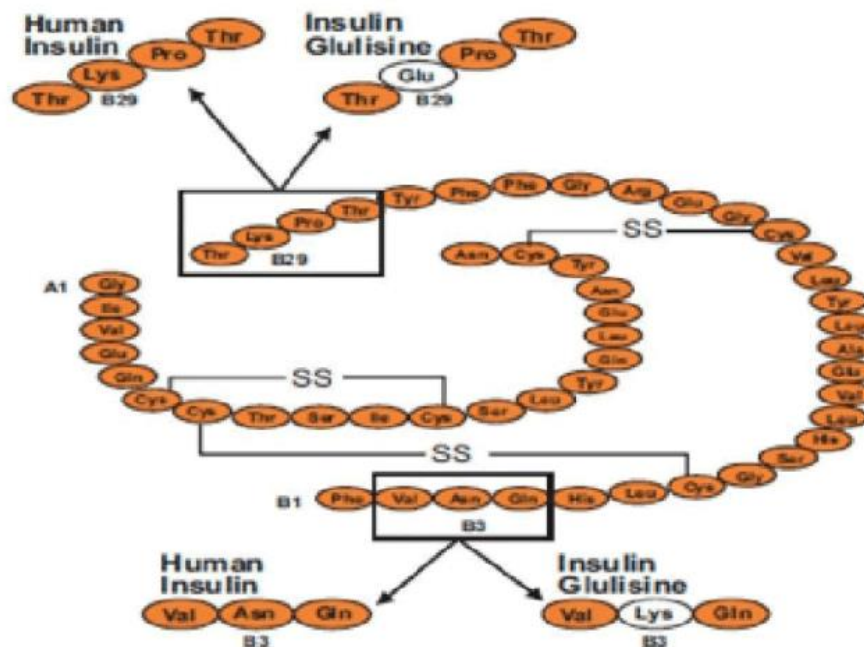
Oproti lidskému pozměněn ve dvou AMK.

Producent: *E. coli*

Povolení: 2004

Snížení tvorby agregátů – rychlý přechod do krevního řečiště.

Figure 7: Modifications of the Insulin Sequence in Insulin Glulisine.



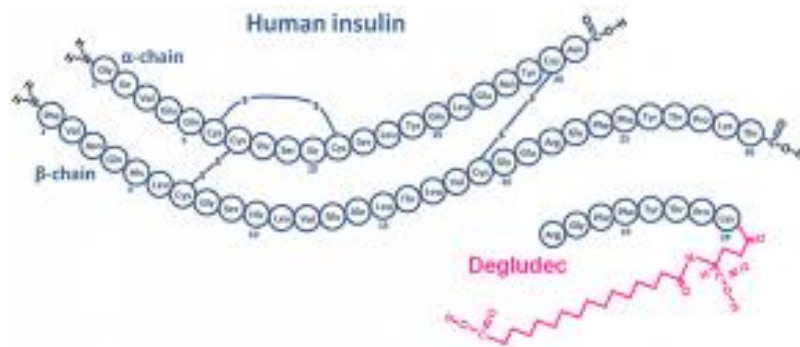
Insulin degludec - Tresiba

Delece jedné AMK a připojení kyseliny palmitové k lysinu B29

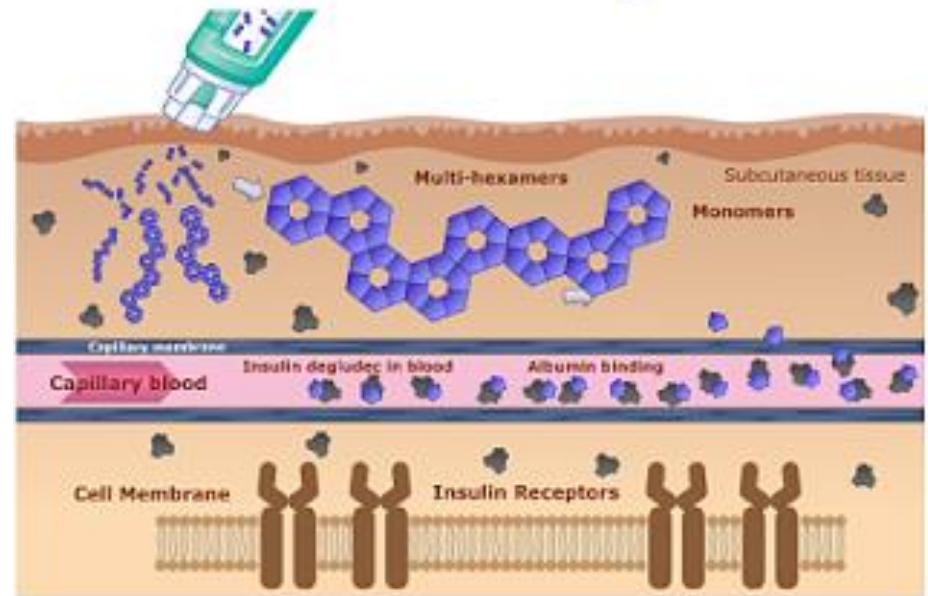
Producent : *S. cerevisiae*

Povolen 2013

Patří mezi velmi dlouho působící insulinová analoga.



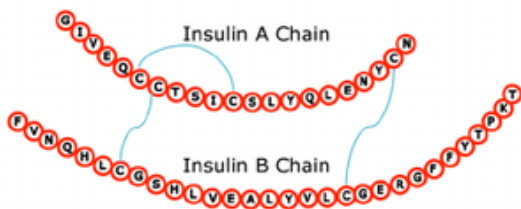
Protraction mechanism for Degludec



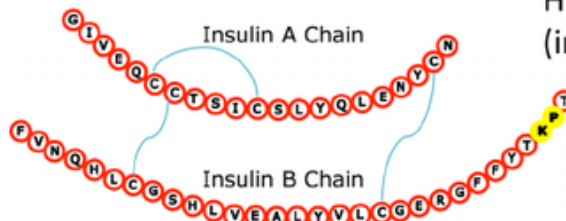
<https://newdrugapprovals.org/2013/03/06/novos-long-acting-insulin-name-insulin-degludec-tresiba-hits-uk-shores/> (7-10-2017)

<https://www.diapedia.org/management/8104096158/insulin-degludec> (6-10-2017)

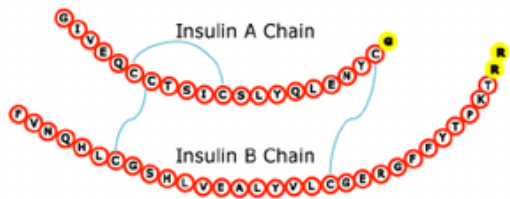
Human Insulin
MW 5808



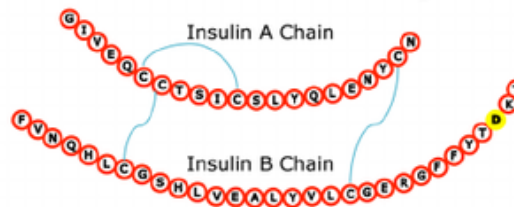
Humalog
(insulin lispro)



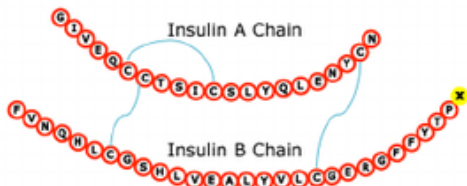
Insulin glargine
(Lantus®)
Avg MW 6063



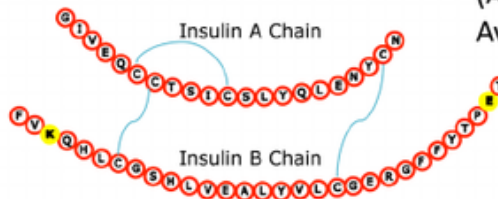
Insulin aspart
(Novolog®)
Avg MW 5826



Insulin detemir
(Levemir®)
Avg MW 5917



Insulin glulisine
(Apidra®)
Avg MW 5823



Afrezza

Inhalační forma !!!!

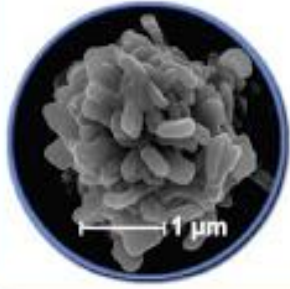
AMK sekvence identická s lidským

Produkce: *E. coli*

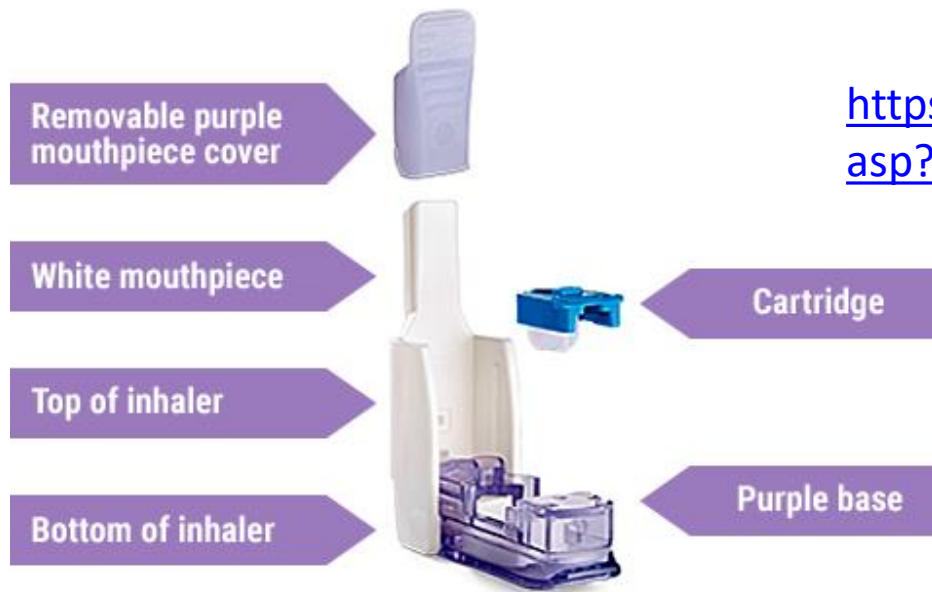
Povolena 2014

Technologie technosphere

Technosphere® microparticles are formed by the acid-induced self-assembly of FDKP (fumaryl diketopiperazine) molecules

OC(=O)CC(=O)NCCCC1NC(=O)C(=O)N1CCCCNC(=O)CC(=O)O

Crystalline plate assembly
Extremely high surface area



<https://www.investorvillage.com/dialogs/Print.asp?msgid=15055302> (7-1-2017)



<https://www.afrezza.com/storage-and-handling/> (6-10-2017)

<http://integrateddiabetes.com/my-review-of-afrezza-fast-acting-inhaled-insulin/> (6-10-2017)